

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

20. 4. 2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日  
Date of Application: 2004年 2月19日

出願番号  
Application Number: 特願2004-042859  
[ST. 10/C]: [JP 2004-042859]

出願人  
Applicant(s): 第一製薬株式会社

REC'D 10 JUN 2004

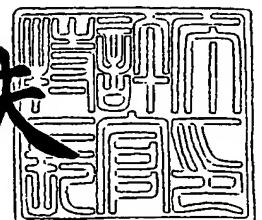
WIPO PCT

**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 5月28日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今井康夫



【書類名】 特許願  
【整理番号】 P00571602  
【あて先】 特許庁長官 殿  
【発明者】  
    【住所又は居所】 富山県高岡市長慶寺 5 3 0 番地 第一ファインケミカル株式会社  
    内  
    【氏名】 岡山 徹  
【発明者】  
    【住所又は居所】 東京都江戸川区北葛西一丁目 1 6 番 1 3 号 第一製薬株式会社東  
    京研究開発センター内  
    【氏名】 魚戸 浩一  
【発明者】  
    【住所又は居所】 東京都江戸川区北葛西一丁目 1 6 番 1 3 号 第一製薬株式会社東  
    京研究開発センター内  
    【氏名】 石山 崇  
【発明者】  
    【住所又は居所】 東京都江戸川区北葛西一丁目 1 6 番 1 3 号 第一製薬株式会社東  
    京研究開発センター内  
    【氏名】 金谷 直明  
【発明者】  
    【住所又は居所】 東京都江戸川区北葛西一丁目 1 6 番 1 3 号 第一製薬株式会社東  
    京研究開発センター内  
    【氏名】 木村 陽一  
【発明者】  
    【住所又は居所】 東京都江戸川区北葛西一丁目 1 6 番 1 3 号 第一製薬株式会社東  
    京研究開発センター内  
    【氏名】 石原 宏朗  
【特許出願人】  
    【識別番号】 000002831  
    【氏名又は名称】 第一製薬株式会社  
【代理人】  
    【識別番号】 110000084  
    【氏名又は名称】 特許業務法人アルガ特許事務所  
    【代表者】 中嶋 俊夫  
【選任した代理人】  
    【識別番号】 100068700  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 有賀 三幸  
【選任した代理人】  
    【識別番号】 100077562  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 高野 登志雄  
【選任した代理人】  
    【識別番号】 100096736  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 中嶋 俊夫  
【選任した代理人】  
    【識別番号】 100089048  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 浅野 康隆

【選任した代理人】  
【識別番号】 100101317  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 的場 ひろみ

【選任した代理人】  
【識別番号】 100117156  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 村田 正樹

【選任した代理人】  
【識別番号】 100111028  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 山本 博人

【先の出願に基づく優先権主張】  
【出願番号】 特願2003-115204  
【出願日】 平成15年 4月21日

【手数料の表示】  
【予納台帳番号】 164232  
【納付金額】 21,000円

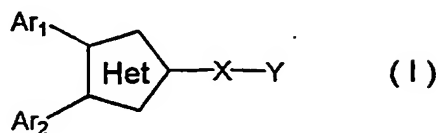
【提出物件の目録】  
【物件名】 特許請求の範囲 1  
【物件名】 明細書 1  
【物件名】 要約書 1

## 【書類名】 特許請求の範囲

## 【請求項 1】

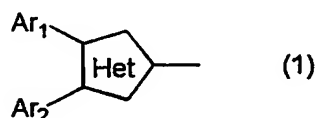
一般式 (I) :

## 【化 1】



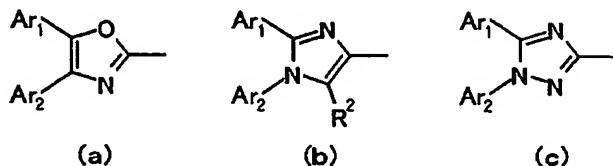
[式中、下記一般式 (1) :

## 【化 2】



で表される基は、下記一般式 (a) ~ (c) :

## 【化 3】

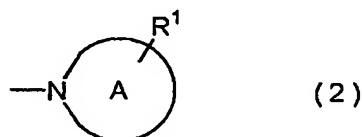


(式中、 $\text{Ar}_1$  及び  $\text{Ar}_2$  は、それぞれ独立に置換基を有することもある 6 員の芳香族複素環基又は置換基を有することもあるフェニル基を示し、 $\text{R}^2$  は、水素原子、ハロゲン基、水酸基、低級アルコキシ基及び置換基を有することもある低級アルキル基から選ばれる基を示す。) で表されるいずれかの基を示し;

X は、カルボニル基又はチオカルボニル基を示し;

Y は、下記一般式 (2) :

## 【化 4】



(式中、環状構造 A は、上記式中に記載の N の他に、N、O 及び S から選ばれる 1 個のヘテロ原子を構成原子とすることもある 4 ~ 7 員の環を示し、 $\text{R}^1$  は、環状構造 A が、水酸基、シアノ基、オキシ基、ハロゲン基、置換基を有することもある低級アルキル基、低級アルコキシ基、アラルキルオキシ基、低級チオアルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、低級アシル基、カルボキシ基、ヒドロキシイミノカルボニル基、アルコキシイミノ基、低級アルキルスルホニル基、置換基を有することもあるアミノ基、低級アルキル基で置換されることもあるカルバモイル基、低級アルキル基で置換されることもあるアミノスルホニル基、置換基を有することもあるスピロ型 3 ~ 6 員の脂環式アルキル基及び置換基を有することもある 4 ~ 7 員の脂環式複素環基から選ばれる 1 ~ 4 個の基を有していてもよいことを示す。) で表される基を示す。] で表される化合物、その塩又はそれらの溶媒和物。

## 【請求項 2】

一般式 (1) が一般式 (b) で表される基のとき、一般式 (2) 中の  $\text{R}^1$  がシアノ基、



オキシ基、ハロゲン基、低級アルコキシ基、アラルキルオキシ基、低級チオアルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、低級アシル基、カルボキシル基、ヒドロキシイミノカルボニル基、アルコキシイミノ基、低級アルキルスルホニル基、置換基を有することもあるアミノ基、低級アルキル基で置換されることでもあるカルバモイル基、低級アルキル基で置換されることでもあるアミノスルホニル基、置換基を有することもあるスピロ型 3～6 員の脂環式アルキル基及び置換基を有することもある 4～7 員の脂環式複素環基から選ばれる 1～4 個である請求項 1 記載の化合物、その塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項 3】

X がカルボニル基である請求項 1 又は 2 記載の化合物、その塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項 4】

一般式 (I) における  $Ar_1$  が、置換基を有することもあるピリジル基又は置換基を有することもあるピリダジニル基である請求項 1～3 のいずれか 1 項記載の化合物、その塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項 5】

一般式 (I) における  $Ar_1$  が、置換基を有することもあるフェニル基である請求項 1～3 のいずれか 1 項記載の化合物、その塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項 6】

一般式 (I) における  $Ar_2$  が、置換基を有することもあるピリジル基である請求項 1～5 のいずれか 1 項記載の化合物、その塩又はそれらの溶媒和物。

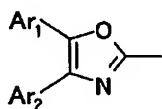
【請求項 7】

一般式 (I) における  $Ar_2$  が、置換基を有することもあるフェニル基である請求項 1～5 のいずれか 1 項記載の化合物、その塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項 8】

一般式 (1) が、下記一般式 (a) :

【化 5】



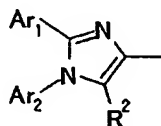
(a)

[式中、 $Ar_1$  及び  $Ar_2$  は、前記と同じ。] で表される基である請求項 1～7 のいずれか 1 項記載の化合物、その塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項 9】

一般式 (1) が、下記一般式 (b) :

【化 6】



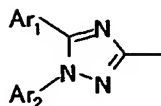
(b)

[式中、 $Ar_1$ 、 $Ar_2$  及び  $R^2$  は、前記と同じ。] で表される基である請求項 1～7 のいずれか 1 項記載の化合物、その塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項 10】

一般式 (1) が、下記一般式 (c) :

## 【化 7】



(c)

[式中、 $Ar_1$ 及び $Ar_2$ は、前記と同じ。]で表される基である請求項1～7のいずれか1項記載の化合物、その塩又はそれらの溶媒和物。

## 【請求項11】

一般式(2)中の環状構造Aがアゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、ホモピペラジン及びオキサゼパンから選ばれる環であり、 $R^1$ が水酸基、シアノ基、オキソ基、ハロゲノ基、置換基を有することもある低級アルキル基、低級アルコキシ基、アラルキルオキシ基、低級チオアルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、低級アシル基、カルボキシル基、ヒドロキシイミノカルボニル基、アルコキシイミノ基、低級アルキルスルホニル基、置換基を有することもあるアミノ基、低級アルキル基で置換されることもあるカルバモイル基、低級アルキル基で置換されることもあるアミノスルホニル基、置換基を有することもあるスピロ型3～6員の脂環式アルキル基及び置換基を有することもある4～7員の脂環式複素環基から選ばれる1～4個の基を有していてもよいものである請求項1～10のいずれか1項記載の化合物、その塩又はそれらの溶媒和物。

## 【請求項12】

一般式(2)中の環状構造Aがアゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、ホモピペラジン及びオキサゼパンから選ばれる環であり、 $R^1$ がシアノ基、オキソ基、ハロゲノ基、低級アルコキシ基、アラルキルオキシ基、低級チオアルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、低級アシル基、カルボキシル基、ヒドロキシイミノカルボニル基、アルコキシイミノ基、低級アルキルスルホニル基、置換基を有することもあるアミノ基、低級アルキル基で置換されることもあるカルバモイル基、低級アルキル基で置換されることもあるアミノスルホニル基、置換基を有することもあるスピロ型3～6員の脂環式アルキル基及び置換基を有することもある4～7員の脂環式複素環基から選ばれる1～4個が置換していてもよいものである請求項1～10のいずれか1項記載の化合物、その塩又はそれらの溶媒和物。

## 【請求項13】

一般式(2)中の環状構造Aがアゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、ホモピペラジン及びオキサゼパンから選ばれる環であり、 $R^1$ が1～4個のハロゲノ基である請求項1～10のいずれか1項記載の化合物、その塩又はそれらの溶媒和物。

## 【請求項14】

一般式(2)が、3-ジメチルアミノアゼチジン-1-イル基、2, 2-ジメチル-3-ジメチルアミノアゼチジン-1-イル基、2-ヒドロキシメチルアゼチジン-1-イル基、2-カルバモイルアゼチジン-1-イル基、2-オキソピロリジノ基、2-ヒドロキシメチルピロリジノ基、2-カルバモイルピロリジノ基、2-ヒドロキシメチルピペリジノ基、2-カルバモイルピペリジノ基、2-メチルカルバモイルピペリジノ基、2-ジメチルカルバモイルピペリジノ基、4-フルオロピペリジノ基、4, 4-ジフルオロピペリジノ基、4-メトキシピペリジノ基、3-オキソ-4-メチルピペラジノ基、4-メチルピペラジノ基、4-エチルピペラジノ基、4-イソプロピルピペラジノ基、4-シクロプロピルピペラジノ基、2, 4-ジメチルピペラジノ基、3, 4-ジメチルピペラジノ基、3-シクロプロピル-4-メチルピペラジノ基、3, 4, 5-トリメチルピペラジノ基、2, 2, 4-トリメチルピペラジノ基、3, 3, 4-トリメチルピペラジノ基、2-シクロプロパンスピロ-4-メチルピペラジノ基、モルホリノ基、3-カルバモイルモルホリノ

基、1, 1-ジオキソチオモルホリノ基、3-オキソ-4-メチルホモピペラジノ基、5-オキソ-4-メチルホモピペラジノ基、4-メチルホモピペラジノ基、4-エチルホモピペラジノ基、4-シクロプロピルホモピペラジノ基、及び1, 4-オキサゼパン-4-イル基から選ばれる基である請求項1～10のいずれか1項記載の化合物、その塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項15】

請求項1～14のいずれか1項記載の化合物、その塩又はそれらの溶媒和物を含有する医薬。

【請求項16】

請求項1～14のいずれか1項記載の化合物、その塩又はそれらの溶媒和物を含有する虚血性疾患の予防及び／又は治療剤。

【請求項17】

請求項1～14のいずれか1項記載の化合物、その塩又はそれらの溶媒和物を含有する血小板凝集抑制剤。

【請求項18】

請求項1～14のいずれか1項記載の化合物、その塩又はそれらの溶媒和物、及び薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物。

【書類名】明細書

【発明の名称】5員複素環誘導体

【技術分野】

【0001】

本発明は、血小板凝集抑制作用を有する5員の複素環誘導体に関する。

【背景技術】

【0002】

血小板は、血管損傷時に凝集して止血血栓を形成して出血を防止する重要な役割を担っているが、その一方で、動脈硬化に見られるように血管内皮が損傷したり血管が狭窄している場合には凝集して血栓や塞栓を誘発し、心筋梗塞、狭心症、虚血性脳血管障害、或いは末梢血管障害等の虚血性疾患を引き起こす原因となっていることが知られている。したがって、虚血性疾患の予防や治療には、血小板凝集抑制薬が投与されている。中でも、アスピリンは、古くから血小板凝集抑制薬として使用されてきており、その効果は10万人の患者に投与された複数の臨床試験結果をメタアナリシスしたAPT (Antiplatelet Trialists' Collaboration) で証明されている(非特許文献1参照)。しかしながら、アスピリンは、胃腸等の出血、いわゆるアスピリン潰瘍を引き起こすという副作用が知られており、その副作用は投与量に依存することなく、100人に1人の割合で起きている(非特許文献2参照)。

【0003】

アスピリンの血小板凝集抑制作用は、シクロオキシゲナーゼ (Cyclooxygenase) の抑制作用に基づくことが知られている。シクロオキシゲナーゼには、シクロオキシゲナーゼ-1 (COX-1) とシクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) があり、アスピリンは低用量でCOX-1を選択的に阻害して血小板の凝集を抑制するが、COX-1の阻害はアスピリン潰瘍を引き起こす原因ともなっている(非特許文献3及び4参照)。なお、非ステロイド性抗炎症薬は、COX-2を選択的に阻害して抗炎症作用を示すことが知られている。

【0004】

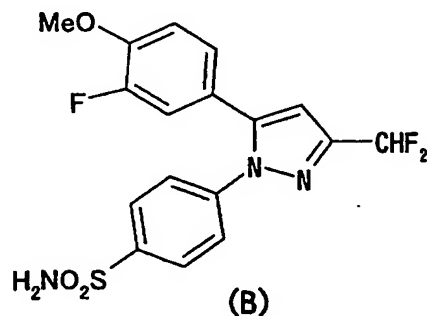
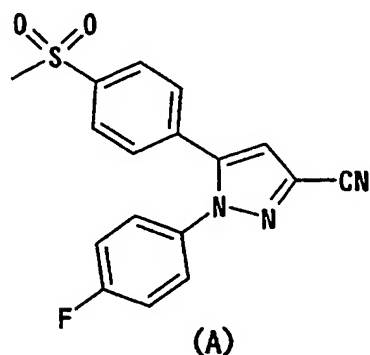
以上のように、アスピリンは血小板凝集抑制薬として有用であるが、その作用機作であるCOX-1阻害作用による胃腸障害を副作用として伴うことから、COX-1阻害作用のない血小板凝集抑制薬が求められている。

【0005】

一方、これまでに抗血栓作用を有するピラゾール誘導体としては、化合物(A)(特許文献1及び非特許文献5参照)及び化合物(B)(特許文献2参照)が知られている。

【0006】

【化1】



【0007】

しかし、化合物(A)のコラーゲン誘発血小板凝集に対するIC<sub>50</sub>値は $5.3 \times 10^{-6}$  Mであり、COX-2に対してはこれより強い阻害活性を示す(IC<sub>50</sub>値 $2.4 \times 10^{-7}$  M)。同様に、化合物(B)の血小板凝集抑制作用もそのCOX-2に対する活性と比較

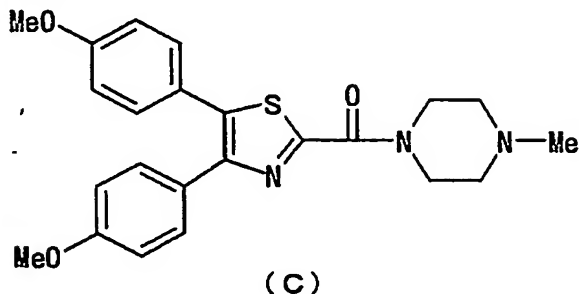
して強いものではない。

【0008】

また、抗血小板作用を有する化合物として、チアゾール誘導体 (C) (非特許文献 6 参照) が知られている。

【0009】

【化 2】



【0010】

しかし、当該チアゾール誘導体 (C) も COX 阻害作用を有し、その血小板凝集抑制作用は COX 阻害作用に基づくものである。

【特許文献 1】特許第 2586713 号明細書

【特許文献 2】WO 9729774

【非特許文献 1】BMJ, 308 巻, 81-106 頁, 1994 年

【非特許文献 2】BMJ, 321 巻, 1183-1187 頁, 2000 年

【非特許文献 3】Neurology, 57 巻, Suppl. 2, S5-S7 頁, 2001 年

【非特許文献 4】Drugs Today, 35 巻, 251-265 頁, 1999 年

【非特許文献 5】Chem. Pharm. Bull., 45 巻, 987-995 頁, 1997 年

【非特許文献 6】J. Med. Chem., 37 巻, 1189-1199 頁, 1994 年

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

したがって、本発明は、COX-1 及び COX-2 を阻害することのない強力な血小板凝集抑制薬を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

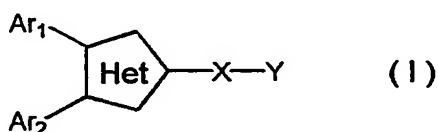
【0012】

本発明者らは、このような血小板凝集抑制薬を求めて鋭意研究した結果、下記一般式 (I) で表される 5 員複素環誘導体が、COX-1 及び COX-2 を阻害することなく強力な血小板凝集抑制作用を示すことを見出し、本発明を完成させた。

すなわち、本発明は、一般式 (I) :

【0013】

【化 3】

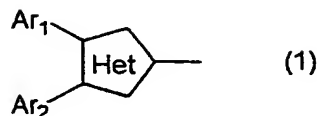


【0014】

[式中、下記一般式 (1) :

【0015】

## 【化4】

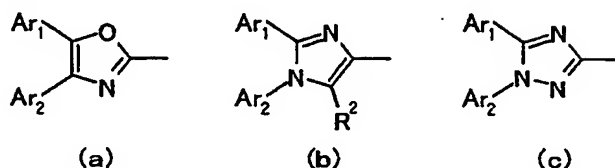


## 【0016】

で表される基は、下記一般式 (a) ~ (c) :

## 【0017】

## 【化5】



## 【0018】

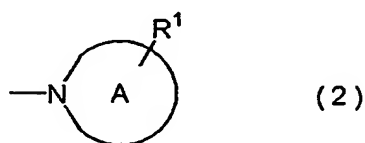
(式中、 $Ar_1$ 及び $Ar_2$ は、それぞれ独立に置換基を有することもある6員の芳香族複素環基又は置換基を有することもあるフェニル基を示し、 $R^2$ は、水素原子、ハロゲン基、水酸基、低級アルコキシ基及び置換基を有することもある低級アルキル基から選ばれる基を示す。) で表されるいずれかの基を示し;

Xは、カルボニル基又はチオカルボニル基を示し;

Yは、下記一般式 (2) :

## 【0019】

## 【化6】



## 【0020】

(式中、環状構造Aは、上記式中に記載のNの他に、N、O及びSから選ばれる1個のヘテロ原子を構成原子とすることもある4~7員の環を示し、 $R^1$ は、環状構造Aが、水酸基、シアノ基、オキシ基、ハロゲン基、置換基を有することもある低級アルキル基、低級アルコキシ基、アラルキルオキシ基、低級チオアルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、低級アシル基、カルボキシ基、ヒドロキシイミノカルボニル基、アルコキシイミノ基、低級アルキルスルホニル基、置換基を有することもあるアミノ基、低級アルキル基で置換されることもあるカルバモイル基、低級アルキル基で置換されることもあるアミノスルホニル基、置換基を有することもあるスピロ型3~6員の脂環式アルキル基及び置換基を有することもある4~7員の脂環式複素環基から選ばれる1~4個の基を有していてもよいことを示す。) で表される基を示す。] で表される化合物、その塩又はそれらの溶媒和物を提供するものである。

## 【0021】

また、本発明は、一般式 (I) で表される化合物、その塩又はそれらの溶媒和物を含有する医薬を提供するものである。

## 【0022】

さらに、本発明は、一般式 (I) で表される化合物、その塩又はそれらの溶媒和物を含有する虚血性疾患の予防及び/又は治療剤を提供するものである。

## 【0023】

さらに、本発明は、一般式 (I) で表される化合物、その塩又はそれらの溶媒和物を含有する血小板凝集抑制剤を提供するものである。

さらに、本発明は、一般式 (I) で表される化合物、その塩又はそれらの溶媒和物、及び薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物を提供するものである。

#### 【0024】

また、本発明は、一般式 (I) で表される化合物、その塩又はそれらの溶媒和物の、医薬製造のための使用を提供するものである。

#### 【0025】

さらに、本発明は、一般式 (I) で表される化合物、その塩又はそれらの溶媒和物の、虚血性疾患の予防及び／又は治療剤製造のための使用を提供するものである。

#### 【0026】

さらに、本発明は、一般式 (I) で表される化合物、その塩又はそれらの溶媒和物の、血小板凝集抑制剤製造のための使用を提供するものである。

さらに本発明は、一般式 (I) で表される化合物、その塩又はそれらの溶媒和物の有効量を投与することを特徴とする虚血性疾患の処置方法を提供するものである。

#### 【発明の効果】

#### 【0027】

本発明の化合物 (I)、その塩又はそれらの溶媒和物は、COX-1 及び COX-2 を阻害することなく強力に血小板凝集を抑制し、血栓形成を強力に阻害する作用を有する。従って、心筋梗塞、狭心症（慢性安定狭心症、不安定狭心症等）、虚血性脳血管障害（一過性脳虚血発作 (TIA)、脳梗塞等）、末梢血管障害、人工血管置換後閉塞、冠動脈インターベンション（冠動脈バイパス術 (CAGB)、経皮経管冠動脈形成術 (PTCA)、ステント留置等）後の血栓性閉塞、糖尿病網膜症・腎症、心人工弁置換時閉塞など、血栓・塞栓を原因とする虚血性疾患の予防及び／又は治療薬として有用である。あるいは、例えば血管手術や血液体外循環等に伴う血栓・塞栓の予防及び／又は治療剤として有用である。

#### 【発明を実施するための最良の形態】

#### 【0028】

上述の一般式 (I) における置換基及び部分構造について以下に説明する。

#### 【0029】

Ar<sub>1</sub> 及び Ar<sub>2</sub> は、それぞれ独立に置換基を有することもある 6 員の芳香族複素環基又は置換基を有することもあるフェニル基を示し、6 員の芳香族複素環基の代表例としては、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基を挙げることができる。これら 6 員の芳香族複素環基のうちで、ピリジル基が好ましい。

#### 【0030】

<Ar<sub>1</sub> 及び Ar<sub>2</sub> における置換基>

Ar<sub>1</sub> 及び Ar<sub>2</sub> における置換基としては、低級アルキル基、ハロゲン基、水酸基、シアノ基、低級アルコキシ基、アラルキルオキシ基、低級チオアルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、低級アルキルスルホニル基、置換基を有することもあるアミノ基、低級アルキル基で置換されることもあるカルバモイル基、低級アルキル基で置換されることもあるアミノスルホニル基又は置換基を有することもある 4～7 員の脂環式複素環基を挙げることができる。

#### 【0031】

以下に Ar<sub>1</sub> 及び Ar<sub>2</sub> 上の置換基について説明する。

#### 【0032】

(1) 低級アルキル基とは、炭素数 1～6 の直鎖状、分岐状又は環状のアルキル基を意味し、代表例としてはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、シクロプロピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロプロピルメチル基、シクロペンチルメチル基等を挙げることができる。これらの中で、メチル基、エチル基及びピロピル基が好ましく、

メチル基及びエチル基がより好ましく、メチル基がさらに好ましい。

【0033】

(2) ハロゲン基としては、フルオロ基、クロロ基及びブロモ基を挙げることができる。これらの中で、フルオロ基及びクロロ基が好ましく、フルオロ基がより好ましい。

【0034】

(3) 低級アルコキシ基は、上記の低級アルキル基を有するアルコキシ基を意味し、代表例としてはメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、ペントキシ基、シクロペンチルオキシ基等を挙げることができる。これらの中で、メトキシ基及びエトキシ基が好ましく、メトキシ基がより好ましい。

【0035】

(4) アラルキルオキシ基のアラルキル基とは、上記の低級アルコキシ基に置換もしくは非置換のアリール基が置換した基を意味し、代表例としてはベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基、4-メトキシベンジルオキシ基、4-メチルベンジルオキシ基等を挙げることができる。これらの中で、ベンジルオキシ基、4-メトキシベンジルオキシ基及び4-メチルベンジルオキシ基が好ましく、ベンジルオキシ基がより好ましい。

【0036】

(5) 低級チオアルコキシ基とは、上記の低級アルキル基を有するチオアルコキシ基を意味し、代表例としてはメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、ペンチルチオ基、シクロペンチルチオ基等を挙げることができる。これらの中で、メチルチオ基及びエチルチオ基が好ましく、メチルチオ基がより好ましい。

【0037】

(6) 低級アルコキシカルボニル基とは、炭素数2～6の直鎖状又は分岐状の低級アルコキシカルボニル基を意味し、代表例としてはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基等を挙げることができる。これらの中で、メトキシカルボニル基及びエトキシカルボニル基が好ましい。

【0038】

(7) 低級アルキルスルホニル基は、上記の低級アルキル基を有するアルキルスルホニル基を意味し、代表例としてはメタンスルホニル基、エタンスルホニル基、トリフルオロメタンスルホニル基等を挙げることができる。これらの中で、メタンスルホニル基が好ましい。

【0039】

(8) 置換基を有することもあるアミノ基とは、非置換のアミノ基の他に、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、カルバモイル基、モノもしくはジ低級アルキルカルバモイル基、アミノスルホニル基、モノもしくはジ低級アルキルスルホニルアミノ基、ウレイド基又はモノもしくはジ低級アルキルウレイド基を意味する。

この場合のモノもしくはジ低級アルキルアミノ基とは、炭素数1～6の直鎖状、分岐状又は環状のアルキル基個1もしくは同一又は異なった2個で置換されたアミノ基を意味し、代表例としては、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、シクロプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、シクロペンチルメチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基、N-メチル-N-エチルアミノ基、N-エチル-N-プロピルアミノ基、N-メチル-N-シクロペンチルメチルアミノ基等を挙げることができる。これらの中では、メチルアミノ基、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基及びジエチルアミノ基が好ましく、ジメチルアミノ基及びジエチルアミノ基がより好ましい。

低級アルカノイルアミノ基とは、炭素数1～6の直鎖状又は分岐状のアルカノイル基で置換されたアミノ基を意味し、その代表例としては、ホルミルアミノ基、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基等を挙げることができる。これらの中では、ホルミルアミノ基及びアセチルアミノ基が好ましい。



低級アルコキシカルボニルアミノ基とは、炭素数2～6の直鎖状又は分岐状のアルコキシカルボニル基で置換されたアミノ基を意味し、その代表例としては、メトキシカルボニルアミノ基、エトキシカルボニルアミノ基、プロポキシカルボニルアミノ基等を挙げることができる。これらの中では、メトキシカルボニルアミノ基及びエトキシカルボニルアミノ基が好ましい。

モノもしくはジ低級アルキルカルバモイル基とは、炭素数1～6の直鎖状、分岐状又は環状のアルキル基1個もしくは同一又は異なった2個で置換されたカルバモイル基を意味し、代表例としては、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、メチルエチルカルバモイル基等を挙げることができる。これらの中では、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基及びジメチルカルバモイル基が好ましく、メチルカルバモイル基及びジメチルカルバモイル基がより好ましい。

モノもしくはジ低級アルキルスルホニルアミノ基とは、炭素数1～6の直鎖状、分岐状又は環状のアルキル基1個もしくは同一又は異なった2個を有するアルキルスルホニルアミノ基を意味し、代表例としては、メタンスルホニルアミノ基、エタンスルホニルアミノ基、プロパンスルホニルアミノ基、イソプロパンスルホニルアミノ基、第一級ないし第三級ブタンスルホニルアミノ基、シクロプロパンスルホニルアミノ基、シクロブタンスルホニルアミノ基、シクロペンタンスルホニルアミノ基、シクロヘキサンスルホニルアミノ基、シクロペンチルメタンスルホニルアミノ基等を挙げることができる。これらの中では、メタンスルホニルアミノ基、エタンスルホニルアミノ基及びプロパンスルホニルアミノ基が好ましく、メタンスルホニルアミノ基及びエタンスルホニルアミノ基がより好ましい。

モノもしくはジ低級アルキルウレイド基とは、炭素数1～6の直鎖状、分岐状又は環状のアルキル基1個もしくは同一又は異なった2個で置換されたウレイド基を意味し、代表例としては、 $N^1$ -メチルアミノカルボニルアミノ基、 $N^1$ -エチルアミノカルボニルアミノ基、 $N^3$ -メチルアミノカルボニルアミノ基、 $N^1$ ,  $N^1$ -ジメチルアミノカルボニルアミノ基、 $N^1$ ,  $N^3$ -ジメチルアミノカルボニルアミノ基、 $N^1$ -メチル- $N^3$ -エチルアミノカルボニルアミノ基等を挙げることができる。これらの中では、 $N^1$ -メチルアミノカルボニルアミノ基、 $N^3$ -エチルアミノカルボニルアミノ基及び $N^3$ ,  $N^3$ -ジメチルアミノカルボニルアミノ基が好ましく、 $N^3$ -メチルアミノカルボニルアミノ基及び $N^3$ ,  $N^3$ -ジメチルアミノカルボニルアミノ基がより好ましい。

#### 【0040】

(9) 低級アルキル基で置換されることもあるカルバモイル基とは、非置換のカルバモイル基の他に、炭素数1～6の直鎖状、分岐状又は環状のアルキル基1個もしくは同一又は異なった2個で置換されたカルバモイル基を意味し、代表例としては、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、メチルエチルカルバモイル基等を挙げることができる。これらの中では、カルバモイル基、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル及びジメチルカルバモイル基が好ましく、カルバモイル基、メチルカルバモイル基及びジメチルカルバモイル基がより好ましい。

#### 【0041】

(10) 低級アルキル基で置換されることもあるアミノスルホニル基とは、非置換のアミノスルホニル基の他に、炭素数1～6の直鎖状、分岐状又は環状のアルキル基1個もしくは同一又は異なった2個で置換されたアミノスルホニル基を意味し、代表例としては、メチルアミノスルホニル基、エチルアミノスルホニル基、プロピルアミノスルホニル基、ジメチルアミノスルホニル基、ジエチルアミノスルホニル基、メチルエチルアミノスルホニル基等を挙げることができる。これらの中では、アミノスルホニル基、メチルアミノスルホニル基、エチルアミノスルホニル基、ジメチルアミノスルホニル基及びジエチルアミノスルホニル基が好ましく、アミノスルホニル基、メチルアミノスルホニル基、ジメチルアミノスルホニル基及びジエチルアミノスルホニル基がより好ましい。

#### 【0042】

(11) 置換基を有することもある4～7員の脂環式複素環基における4～7員の非置換脂環式複素環基としては、アゼチジノ基、ピロリジノ基、ピペリジノ基、ピペラジノ基、

モルホリノ基、ホモピペラジノ基等を代表例として挙げることができる。

置換基を有する4～7員の脂環式複素環基とは、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、アルキル置換もしくは非置換のアミノ基及びアルキル置換もしくは非置換のカルバモイル基から選ばれる1個もしくは同一又は異なった2個の置換基で置換された4～7員の脂環式複素環基を意味する。

ここでいう低級アルキル基とは、炭素数1～6の直鎖状、分岐状又は環状のアルキル基を意味し、代表例としてはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、第三級ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、シクロプロピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロプロピルメチル基、シクロペンチルメチル基等を挙げることができる。低級アルコキシ基とは、上記の低級アルキル基を有するものを意味し、代表例としてはメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、ペントキシ基、シクロペンチルオキシ基等を挙げることができる。

アルキル置換アミノ基とは、1個もしくは同一又は異なった2個の上記低級アルキル基で置換されたアミノ基を意味し、代表例としては、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、シクロプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、シクロペンチルメチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基、N-メチル-N-エチルアミノ基、N-エチル-N-プロピルアミノ基、N-メチル-N-シクロペンチルメチルアミノ基等を挙げることができる。

アルキル置換カルバモイル基とは、上記の低級アルキル基1個もしくは同一又は異なった2個で置換されたカルバモイル基を意味し、代表例としては、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、メチルエチルカルバモイル基等を挙げることができる。

#### 【0043】

従って、置換基を有することもある4～7員の脂環式複素環基の代表例としては、アゼチジノ基、ピロリジノ基、ピペリジノ基、ピペラジノ基、モルホリノ基、ホモピペラジノ基、3-アミノアゼチジン-1-イル基、3-メチルアミノアゼチジン-1-イル基、3-ジメチルアミノアゼチジン-1-イル基、2-カルバモイルアゼチジン-1-イル基、2-メチルカルバモイルアゼチジン-1-イル基、2-ジメチルカルバモイルアゼチジン-1-イル基、3-カルバモイルアゼチジン-1-イル基、3-メチルカルバモイルアゼチジン-1-イル基、3-ジメチルカルバモイルアゼチジン-1-イル基、3-ヒドロキシピロリジノ基、3-メトキシメチルピロリジノ基、2-カルバモイルピロリジノ基、2-メチルカルバモイルピロリジノ基、2-ジメチルカルバモイルピロリジノ基、3-カルバモイルピロリジノ基、3-メチルカルバモイルピロリジノ基、3-ジメチルカルバモイルピロリジノ基、3-アミノピペリジノ基、4-アミノピペリジノ基、3-メチルアミノピペリジノ基、4-メチルアミノピペリジノ基、3-ジメチルアミノピペリジノ基、4-ジメチルアミノピペリジノ基、2-メチルピペリジノ基、3-メチルピペリジノ基、4-メチルピペリジノ基、2, 2-ジメチルピペリジノ基、3, 3-ジメチルピペリジノ基、4, 4-ジメチルピペリジノ基、2-カルバモイルピペリジノ基、3-カルバモイルピペリジノ基、4-カルバモイルピペリジノ基、2-メチルカルバモイルピペリジノ基、3-メチルカルバモイルピペリジノ基、4-メチルカルバモイルピペリジノ基、2-ジメチルカルバモイルピペリジノ基、3-ジメチルカルバモイルピペリジノ基、4-ジメチルカルバモイルピペリジノ基、4-メチルピペラジノ基、4-シクロプロピルピペラジノ基、4-カルバモイルピペラジノ基、2, 2-ジメチルモルホリノ基、3, 3-ジメチルモルホリノ基等を挙げることができる。それらの中では、アゼチジノ基、ピロリジノ基、ピペリジノ基、ピペラジノ基、モルホリノ基、ホモピペラジノ基、3-アミノアゼチジン-1-イル基、3-カルバモイルアゼチジン-1-イル基、3-ジメチルカルバモイルアゼチジン-1-イル基、4-メチルピペラジノ基及び4-カルバモイルピペラジノ基が好ましく、アゼチジノ基、ピロリジノ基、ピペリジノ基、ピペラジノ基及びモルホリノ基がより好

ましい。

【0044】

以下に、 $R^2$ について説明する。

【0045】

ハロゲノ基及び低級アルコキシ基は、 $Ar_1$ 及び $Ar_2$ の置換基の説明におけるハロゲノ基及び低級アルコキシ基と同様である。

【0046】

置換基を有することもある低級アルキル基とは、水酸基、ハロゲノ基、低級アルコキシ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、置換もしくは非置換のアミノ基、置換もしくは非置換のカルバモイル基、低級アルキルスルホニル基、置換もしくは非置換のアミノスルホニル基等で置換されていてもよい炭素数1～6の直鎖状又は分岐状の低級アルキル基を意味する。この場合の低級アルキル基の代表例としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、シクロプロピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロプロピルメチル基、シクロペンチルメチル基を挙げることができる。メチル基、エチル基及びプロピル基が好ましく、メチル基及びエチル基がより好ましい。

【0047】

水酸基で置換された低級アルキル基とは、水酸基1個で置換された上記低級アルキル基を意味し、代表例としては、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシプロピル基、4-ヒドロキシブチル基、2-ヒドロキシブチル基、5-ヒドロキシペンチル基を挙げることができる。これらの中で、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基及び2-ヒドロキシプロピル基が好ましく、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基及び3-ヒドロキシプロピル基がより好ましい。

【0048】

ハロゲノ基で置換された低級アルキル基とは、フルオロ基、クロロ基及びブロモ基から選ばれる1～3個で置換された上記低級アルキル基を意味し、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、クロロメチル基、ジクロロメチル基、トリクロロメチル基、2-フルオロエチル基、2-クロロエチル基、2-ブロモエチル基、3-フルオロプロピル基、3-クロロプロピル基、3-ブロモプロピル基等を挙げることができる。これらの中で、2-フルオロエチル基、2-クロロエチル基、3-フルオロプロピル基及び3-クロロプロピル基が好ましく、2-フルオロエチル基及び2-クロロエチル基がより好ましい。

【0049】

低級アルコキシ基で置換された低級アルキル基とは、炭素数1～3の直鎖状の低級アルキル基を有するアルコキシ基1個で置換された上記低級アルキル基を意味し、代表例としては、メトキシメチル基、2-メトキシエチル基、2-エトキシエチル基、2-プロポキシエチル基、3-メトキシプロピル基、3-エトキシプロピル基、2-メトキシプロピル基、4-メトキシブチル基、2-メトキシブチル基、5-メトキシペンチル基等を挙げることができる。これらの中で、メトキシメチル基、2-メトキシエチル基、2-エトキシエチル基及び3-メトキシプロピル基が好ましく、メトキシメチル基、2-メトキシエチル基及び3-メトキシプロピル基がより好ましい。

【0050】

カルボキシル基で置換された低級アルキル基とは、カルボキシル基1個で置換された上記低級アルキル基を意味し、代表例としては、カルボキシメチル基、1-カルボキシエチル基、2-カルボキシエチル基、3-カルボキシプロピル基、1-カルボキシプロピル基、2-カルボキシプロピル基、4-カルボキシブチル基、2-カルボキシブチル基、5-カルボキシペンチル基等を挙げることができる。これらの中で、カルボキシメチル基、1-カルボキシエチル基及び2-カルボキシエチル基が好ましく、カルボキシメチル基及び2-カルボキシエチル基がより好ましい。

## 【0051】

低級アルコキシカルボニル基で置換された低級アルキル基とは、炭素数1～3の直鎖状の低級アルキル基を有するアルコキシカルボニル基1個で置換された上記低級アルキル基を意味し、代表例としては、メトキシカルボニルメチル基、1-メトキシカルボニルエチル基、2-メトキシカルボニルエチル基、1-メトキシカルボニルプロピル基、2-メトキシカルボニルプロピル基、3-メトキシカルボニルプロピル基、4-メトキシカルボニルブチル基、2-メトキシカルボニルブチル基、5-メトキシカルボニルペンチル基、2-エトキシカルボニルエチル基、3-エトキシカルボニルプロピル基、2-エトキシカルボニルプロピル基等を挙げることができる。これらの中で、メトキシカルボニルメチル基、1-メトキシカルボニルエチル基及び2-メトキシカルボニルエチル基が好ましく、メトキシカルボニルメチル基及び2-メトキシカルボニルエチル基がより好ましい。

## 【0052】

置換もしくは非置換のアミノ基で置換された低級アルキル基とは、アミノ基1個が上記低級アルキル基に置換したアミノアルキル基の他に、このアミノアルキル基に炭素数1～3の直鎖状の低級アルキル基1個もしくは同一又は異なった2個が窒素原子上に置換した低級アルキルアミノアルキル基、上記のアミノアルキル基に炭素数1～3の低級アルカノイル基1個が窒素原子上に置換した低級アルカノイルアミノアルキル基、又は上記のアミノアルキル基に炭素数1～3の低級アルコキシカルボニル基1個が窒素原子上に置換した低級アルコキシカルボニルアミノアルキル基を意味し、代表例としては、2-アミノエチル基、3-アミノプロピル基、2-アミノプロピル基、4-アミノブチル基、2-アミノブチル基、5-アミノペンチル基、2-メチルアミノエチル基、3-メチルアミノプロピル基、2-メチルアミノプロピル基、2-ジメチルアミノエチル基、3-ジメチルアミノプロピル基、2-ジメチルアミノプロピル基、2-エチルアミノエチル基、2-ジエチルアミノエチル基、2-ホルミルアミノエチル基、2-アセチルアミノエチル基、2-プロピオニルアミノエチル基、2-メトキシカルボニルアミノエチル基、2-エトキシカルボニルアミノエチル基、3-メトキシカルボニルアミノプロピル基等を挙げることができる。これらの中で、2-アミノエチル基、3-アミノプロピル基、2-メチルアミノエチル基、3-メチルアミノプロピル基、2-ジメチルアミノエチル基、3-ジメチルアミノプロピル基、2-ジエチルアミノエチル基、2-ホルミルアミノエチル基、2-アセチルアミノエチル基、2-メトキシカルボニルアミノエチル基及び2-エトキシカルボニルアミノエチル基が好ましく、2-アミノエチル基、3-アミノプロピル基、2-ジメチルアミノエチル基、3-ジメチルアミノプロピル基、2-ジエチルアミノエチル基、2-アセチルアミノエチル基、2-メトキシカルボニルアミノエチル基及び2-エトキシカルボニルアミノエチル基がより好ましい。

## 【0053】

置換もしくは非置換のカルバモイル基で置換された低級アルキル基とは、カルバモイル基1個が上記低級アルキル基に置換したカルバモイルアルキル基の他に、上記のカルバモイルアルキル基に炭素数1～3の直鎖状の低級アルキル基1個もしくは同一又は異なった2個が窒素原子上に置換した低級アルキルカルバモイルアルキル基を意味し、代表例としては、カルバモイルメチル基、2-カルバモイルエチル基、3-カルバモイルプロピル基、2-カルバモイルプロピル基、4-カルバモイルブチル基、2-カルバモイルブチル基、5-カルバモイルペンチル基、2-(メチルカルバモイル)エチル基、3-(メチルカルバモイル)プロピル基、2-(メチルカルバモイル)プロピル基、2-(ジメチルカルバモイル)エチル基、3-(ジメチルカルバモイル)プロピル基、2-(ジメチルカルバモイル)プロピル基、2-(エチルカルバモイル)エチル基、2-(ジエチルカルバモイル)エチル基等を挙げることができる。これらの中で、カルバモイルメチル基、2-カルバモイルエチル基、2-(メチルカルバモイル)エチル基、3-(メチルカルバモイル)プロピル基、2-(メチルカルバモイル)プロピル基、2-(ジメチルカルバモイル)エチル基、3-(ジメチルカルバモイル)プロピル基、2-(ジメチルカルバモイル)プロピル基、2-(エチルカルバモイル)エチル基及び2-(ジエチルカルバモイル)エチル

基が好ましく、カルバモイルメチル基、2-カルバモイルエチル基、2-(ジメチルカルバモイル)エチル基、3-(ジメチルカルバモイル)プロピル基、2-(ジメチルカルバモイル)プロピル基及び2-(ジエチルカルバモイル)エチル基がより好ましい。

#### 【0054】

低級アルキルスルホニル基で置換された低級アルキル基とは、炭素数1~3の直鎖状のアルキルスルホニル基1個が炭素数1~6の直鎖状又は分岐状の低級アルキル基に置換した低級アルキルスルホニルアルキル基を意味し、代表例としては、2-メチルスルホニルエチル基、3-メチルスルホニルプロピル基、2-メチルスルホニルプロピル基、4-メチルスルホニルブチル基、2-メチルスルホニルブチル基、5-メチルスルホニルペンチル基、2-エチルスルホニルエチル基、3-エチルスルホニルプロピル基等を挙げることができる。これらの中で、2-メチルスルホニルエチル基、3-メチルスルホニルプロピル基、2-メチルスルホニルプロピル基、2-エチルスルホニルエチル基及び3-エチルスルホニルプロピル基が好ましく、2-メチルスルホニルエチル基、3-メチルスルホニルプロピル基及び2-エチルスルホニルエチル基がより好ましい。

#### 【0055】

置換もしくは非置換のアミノスルホニル基で置換された低級アルキル基とは、アミノスルホニル基が炭素数1~6の直鎖状又は分岐状の低級アルキル基に置換したアミノスルホニルアルキル基の他に、このアミノスルホニルアルキル基に炭素数1~3の直鎖状のアルキル基1個もしくは同一又は異なった2個が窒素原子上に置換した低級アルキルアミノスルホニルアルキル基を意味し、代表例としては、2-(アミノスルホニル)エチル基、3-(アミノスルホニル)プロピル基、2-(アミノスルホニル)プロピル基、4-(アミノスルホニル)ブチル基、2-(アミノスルホニル)ブチル基、5-(アミノスルホニル)ペンチル基、2-(メチルアミノスルホニル)エチル基、3-(メチルアミノスルホニル)プロピル基、2-(メチルアミノスルホニル)プロピル基、4-(メチルアミノスルホニル)ブチル基、2-(メチルアミノスルホニル)ブチル基、5-(メチルアミノスルホニル)ペンチル基、2-(エチルアミノスルホニル)エチル基、3-(エチルアミノスルホニル)プロピル基等を挙げることができる。これらの中で、2-(アミノスルホニル)エチル基、3-(アミノスルホニル)プロピル基、2-(アミノスルホニル)プロピル基、2-(メチルアミノスルホニル)エチル基、3-(メチルアミノスルホニル)プロピル基、2-(メチルアミノスルホニル)プロピル基、2-(エチルアミノスルホニル)エチル基及び3-(エチルアミノスルホニル)プロピル基が好ましく、2-(アミノスルホニル)エチル基、3-(アミノスルホニル)プロピル基、2-(メチルアミノスルホニル)エチル基、3-(メチルアミノスルホニル)プロピル基、2-(メチルアミノスルホニル)プロピル基、2-(エチルアミノスルホニル)エチル基及び3-(エチルアミノスルホニル)プロピル基がより好ましい。

#### 【0056】

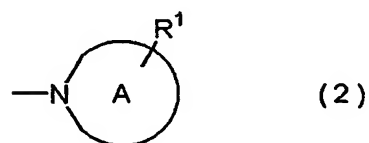
一般式(I)において、Xは、カルボニル基又はチオカルボニル基であるが、カルボニル基であることが好ましい。

#### 【0057】

以下に、下記一般式(2)について説明する。

#### 【0058】

##### 【化7】



#### 【0059】

環状構造Aの具体例としては、アゼチジン環、ピロリジン環、イミダゾリジン環、ピラ

ゾリン環、ピペリジン環、ピペラジン環、モルホリン環、チオモルホリン環、ヘキサヒドロピリダジン環、ヘキサヒドロピリミジン環、ホモピペラジン環、アゼパン環、1, 4-オキサゼパン環等を挙げることができる。

#### 【0060】

以下に、置換基 ( $R^1$ ) について説明する。

(1) ハロゲノ基としては、フルオロ基、クロロ基及びブロモ基を挙げることができる。これらの中でフルオロ基及びクロロ基が好ましく、フルオロ基がより好ましい。これらのハロゲノ基は同一炭素原子上に同一種のものが複数置換してもよい。

(2) 置換基を有することもある低級アルキル基とは、前記  $R^2$  の低級アルキル基と同様なものを意味する。

(3) 低級アルコキシ基とは、 $Ar_1$  及び  $Ar_2$  の置換基の説明における低級アルコキシ基と同様なものを意味する。

(4) アラルキルオキシ基のアラルキル基とは、上記の低級アルコキシ基に置換もしくは非置換のアリール基が置換した基を意味し、代表例としてはベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基、4-メトキシベンジルオキシ基、4-メチルベンジルオキシ基等を挙げることができる。これらの中で、ベンジルオキシ基、4-メトキシベンジルオキシ基及び4-メチルベンジルオキシ基が好ましく、ベンジルオキシ基がより好ましい。

(5) 低級チオアルコキシ基とは、上記の低級アルキル基を有するチオアルコキシ基を意味し、代表例としてはメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、ペンチルチオ基、シクロペンチルチオ基等を挙げることができる。これらの中で、メチルチオ基及びエチルチオ基が好ましく、メチルチオ基がより好ましい。

(6) 低級アルコキシカルボニル基とは、炭素数2~6の直鎖状又は分岐状のアルコキシカルボニル基を意味し、代表例としてはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基等を挙げることができる。これらの中で、メトキシカルボニル基及びエトキシカルボニル基が好ましく、メトキシカルボニル基がより好ましい。

(7) アラルキルオキシカルボニル基とは、上記のアラルキルオキシ基とカルボニル基とからなる基を意味し、アラルキルオキシカルボニル基の代表例としてはベンジルオキシカルボニル基、フェネチルオキシカルボニル基、4-メトキシベンジルオキシカルボニル基、4-メチルベンジルオキシカルボニル基等を挙げることができる。これらの中で、ベンジルオキシカルボニル基、4-メトキシベンジルオキシカルボニル基及び4-メチルベンジルオキシカルボニル基が好ましく、ベンジルオキシカルボニル基がより好ましい。

(8) 低級アシル基とは、炭素数1~6の直鎖状又は分岐状のアシル基を意味し、代表例としては、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基等を挙げることができる。これらの中で、ホルミル基及びアセチル基が好ましく、アセチル基がより好ましい。

(9) アルコキシイミノ基とは、炭素数1~6の直鎖状、分岐状又は環状アルキル基がヒドロキシイミノ基に置換したアルコキシイミノ基を意味し、代表例としては、メトキシイミノ基、エトキシイミノ基、プロポキシイミノ基、イソプロポイミノ基、シクロプロピルオキシイミノ基、シクロプロピルメチルオキシイミノ基等を挙げることができる。これらの中で、メトキシイミノ基、エトキシイミノ基及びシクロプロピルオキシイミノ基が好ましく、メトキシイミノ基がより好ましい。

(10) 低級アルキルスルホニル基とは、炭素数1~6の直鎖状又は分岐状のアルキルスルホニル基を意味し、代表例としては、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基等を挙げることができる。これらの中で、メチルスルホニル基及びエチルスルホニル基が好ましく、メチルスルホニル基がより好ましい。

#### 【0061】

(11) 置換基を有することもあるアミノ基とは、非置換のアミノ基の他に、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミ



ノ基、カルバモイル基、モノもしくはジ低級アルキルカルバモイル基、アミノスルホニル基、モノもしくはジ低級アルキルスルホニルアミノ基、ウレイド基又はモノもしくはジ低級アルキルウレイド基を意味する。

この場合のモノもしくはジ低級アルキルアミノ基とは、炭素数1～6の直鎖状、分岐状又は環状のアルキル基1個もしくは同一又は異なった2個で置換されたアミノ基を意味し、代表例としては、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、シクロプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、シクロペンチルメチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基、N-メチル-N-エチルアミノ基、N-エチル-N-プロピルアミノ基、N-メチル-N-シクロペンチルメチルアミノ基等を挙げることができる。これらの中では、メチルアミノ基、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基及びジエチルアミノ基が好ましく、ジメチルアミノ基及びジエチルアミノ基がより好ましい。

低級アルカノイルアミノ基とは、炭素数1～6の直鎖状又は分岐状のアルカノイル基で置換されたアミノ基を意味し、その代表例としては、ホルミルアミノ基、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基等を挙げることができる。これらの中では、ホルミルアミノ基及びアセチルアミノ基が好ましい。

低級アルコキシカルボニルアミノ基とは、炭素数2～6の直鎖状又は分岐状のアルコキシカルボニル基で置換されたアミノ基を意味し、その代表例としては、メトキシカルボニルアミノ基、エトキシカルボニルアミノ基、プロポキシカルボニルアミノ基を挙げることができる。これらの中では、メトキシカルボニルアミノ基及びエトキシカルボニルアミノ基が好ましい。

モノもしくはジ低級アルキルカルバモイル基とは、炭素数1～6の直鎖状、分岐状又は環状のアルキル基1個もしくは同一又は異なった2個で置換されたカルバモイル基を意味し、代表例としては、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、メチルエチルカルバモイル基等を挙げることができる。これらの中では、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基及びジメチルカルバモイル基が好ましく、メチルカルバモイル基及びジメチルカルバモイル基がより好ましい。

モノもしくはジ低級アルキルスルホニルアミノ基とは、炭素数1～6の直鎖状、分岐状又は環状のアルキル基1個もしくは同一又は異なった2個を有するアルキルスルホニルアミノ基を意味し、代表例としては、メタンスルホニルアミノ基、エタンスルホニルアミノ基、プロパンスルホニルアミノ基、イソプロパンスルホニルアミノ基、第一級ないし第三級ブタンスルホニルアミノ基、シクロプロパンスルホニルアミノ基、シクロブタンスルホニルアミノ基、シクロペンタンスルホニルアミノ基、シクロヘキサンスルホニルアミノ基、シクロペンチルメタンスルホニルアミノ基等を挙げることができる。これらの中では、メタンスルホニルアミノ基、エタンスルホニルアミノ基及びプロパンスルホニルアミノ基が好ましく、メタンスルホニルアミノ基及びエタンスルホニルアミノ基がより好ましい。

モノもしくはジ低級アルキルウレイド基とは、炭素数1～6の直鎖状、分岐状又は環状のアルキル基1個もしくは同一又は異なった2個で置換されたウレイド基を意味し、代表例としては、N<sup>1</sup>-メチルアミノカルボニルアミノ基、N<sup>1</sup>-エチルアミノカルボニルアミノ基、N<sup>3</sup>-メチルアミノカルボニルアミノ基、N<sup>1</sup>, N<sup>1</sup>-ジメチルアミノカルボニルアミノ基、N<sup>1</sup>, N<sup>3</sup>-ジメチルアミノカルボニルアミノ基、N<sup>1</sup>-メチル-N<sup>3</sup>-エチルアミノカルボニルアミノ基等を挙げることができる。これらの中では、N<sup>1</sup>-メチルアミノカルボニルアミノ基、N<sup>3</sup>-エチルアミノカルボニルアミノ基及びN<sup>3</sup>, N<sup>3</sup>-ジメチルアミノカルボニルアミノ基が好ましく、N<sup>3</sup>-メチルアミノカルボニルアミノ基及びN<sup>3</sup>, N<sup>3</sup>-ジメチルアミノカルボニルアミノ基がより好ましい。

#### 【0062】

(12) 低級アルキル基で置換されることもあるカルバモイル基とは、非置換のカルバモイル基の他に、炭素数1～6の直鎖状、分岐状又は環状のアルキル基1個もしくは同一又は異なった2個で置換されたカルバモイル基を意味し、代表例としては、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、メチルエチルカルバモイル基

等を挙げることができる。これらの中では、カルバモイル基、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基及びジメチルカルバモイル基が好ましく、カルバモイル基、メチルカルバモイル基及びジメチルカルバモイル基がより好ましい。

#### 【0063】

(13) 低級アルキル基で置換されることもあるアミノスルホニル基とは、非置換のアミノスルホニル基の他に、炭素数1～6の直鎖状、分岐状又は環状のアルキル基1個もしくは同一又は異なった2個で置換されたアミノスルホニル基を意味し、代表例としては、メチルアミノスルホニル基、エチルアミノスルホニル基、プロピルアミノスルホニル基、ジメチルアミノスルホニル基、ジエチルアミノスルホニル基、メチルエチルアミノスルホニル基等を挙げることができる。これらの中では、アミノスルホニル基、メチルアミノスルホニル基、エチルアミノスルホニル基、ジメチルアミノスルホニル基及びジエチルアミノスルホニル基が好ましく、アミノスルホニル基、メチルアミノスルホニル基、ジメチルアミノスルホニル基及びジエチルアミノスルホニル基がより好ましい。

#### 【0064】

(14) 置換基を有することもあるスピロ型3～6員の脂環式アルキル基における非置換のスピロ型3～6員の脂環式アルキル基としては、シクロプロパンスピロ基、シクロブタンスピロ基、シクロペンタンスピロ基、シクロヘキサンスピロ基等を挙げることができる。

置換基を有するスピロ型3～6員の脂環式アルキル基とは、水酸基、オキソ基、低級アルキル基、ハロゲノ基及びアルキル置換もしくは非置換のアミノ基から選ばれる1個もしくは同一又は異なった2個の基で置換されたスピロ型3～6員の脂環式アルキル基を意味する。ここでいう低級アルキル基とは、炭素数1～6の直鎖状、分岐状又は環状のアルキル基を意味し、代表例としてはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、第三級ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、シクロプロピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロプロピルメチル基、シクロペンチルメチル基等を挙げることができる。

アルキル置換アミノ基とは、1個もしくは同一又は異なった2個の上記低級アルキル基で置換されたアミノ基を意味し、代表例としては、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、シクロプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、シクロペンチルメチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基、N-メチル-N-エチルアミノ基、N-エチル-N-プロピルアミノ基、N-メチル-N-シクロペンチルメチルアミノ基等を挙げることができる。

#### 【0065】

置換基を有することもあるスピロ型3～6員の脂環式アルキル基としては、シクロプロパンスピロ基、シクロブタンスピロ基、シクロペンタンスピロ基、シクロヘキサンスピロ基、1-メチルシクロプロパンスピロ基、2-メチルシクロブタンスピロ基、3-メチルシクロペンタンスピロ基、4-メチルシクロヘキサンスピロ基、1-フルオロシクロプロパンスピロ基、2-フルオロシクロブタンスピロ基、3-フルオロシクロペンタンスピロ基、4-フルオロシクロヘキサンスピロ基、1-オキソシクロプロパンスピロ基、2-オキソシクロブタンスピロ基、3-オキソシクロペンタンスピロ基、4-オキソシクロヘキサンスピロ基、1-フルオロシクロプロパンスピロ基、2-フルオロシクロブタンスピロ基、1-ヒドロキシシクロプロパンスピロ基、2-ヒドロキシシクロブタンスピロ基、3-ヒドロキシシクロペンタンスピロ基、4-ヒドロキシシクロヘキサンスピロ基、1-アミノシクロプロパンスピロ基、2-アミノシクロブタンスピロ基、3-アミノシクロペンタンスピロ基、4-アミノシクロヘキサンスピロ基等を代表例として挙げることができる。これらの中では、シクロプロパンスピロ基、シクロブタンスピロ基、シクロペンタンスピロ基、シクロヘキサンスピロ基、1-メチルシクロプロパンスピロ基、1-フルオロシクロプロパンスピロ基、1-オキソシクロプロパンスピロ基、1-フルオロシクロブタンスピロ基及び1-アミノシクロプロパンスピロ基が好ましく、シクロプロパンスピロ基



、シクロブタンスピロ基、シクロペンタンスピロ基及びシクロヘキサンスピロ基がより好ましい。

#### 【0066】

(15) 置換基を有することもある4～7員の脂環式複素環基における4～7員の非置換脂環式複素環基としては、アゼチジノ基、ピロリジノ基、ピペリジノ基、ピペラジノ基、モルホリノ基、ホモピペラジノ基、1, 4-オキサゼパン-4-イル基等を代表例として挙げるができる。

置換基を有する4～7員の脂環式複素環基とは、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、アルキル置換もしくは非置換のアミノ基、アルキル置換もしくは非置換のカルバモイル基から選ばれる1個もしくは同一又は異なった2個の置換基で置換された4～7員の脂環式複素環基を意味する。

ここでいう低級アルキル基とは、炭素数1～6の直鎖状、分岐状又は環状のアルキル基を意味し、代表例としてはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、第三級ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、シクロプロピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロプロピルメチル基、シクロペンチルメチル基等を挙げるができる。

低級アルコキシ基とは、上記の低級アルキル基を有するものを意味し、代表例としてはメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、ペントキシ基、シクロペンチルオキシ基等を挙げるができる。

アルキル置換アミノ基とは、1個もしくは同一又は異なった2個の上記低級アルキル基で置換されたアミノ基を意味し、代表例としては、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、シクロプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、シクロペンチルメチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基、N-メチル-N-エチルアミノ基、N-エチル-N-プロピルアミノ基、N-メチル-N-シクロペンチルメチルアミノ基等を挙げるができる。

アルキル置換カルバモイル基とは、上記の低級アルキル基1個もしくは同一又は異なった2個で置換されたカルバモイル基を意味し、代表例としては、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、メチルエチルカルバモイル基等を挙げるができる。

#### 【0067】

置換基を有することもある4～7員の脂環式複素環基の代表例としては、アゼチジノ基、ピロリジノ基、ピペリジノ基、ピペラジノ基、モルホリノ基、ホモピペラジノ基、1, 4-オキサゼパン-4-イル基、3-アミノアゼチジン-1-イル基、3-メチルアミノアゼチジン-1-イル基、3-ジメチルアミノアゼチジン-1-イル基、2-カルバモイルアゼチジン-1-イル基、2-メチルカルバモイルアゼチジン-1-イル基、2-ジメチルカルバモイルアゼチジン-1-イル基、3-カルバモイルアゼチジン-1-イル基、3-メチルカルバモイルアゼチジン-1-イル基、3-ジメチルカルバモイルアゼチジン-1-イル基、3-ヒドロキシピロリジノ基、3-メトキシメチルピロリジノ基、2-カルバモイルピロリジノ基、2-メチルカルバモイルピロリジノ基、2-ジメチルカルバモイルピロリジノ基、3-カルバモイルピロリジノ基、3-メチルカルバモイルピロリジノ基、3-ジメチルカルバモイルピロリジノ基、3-アミノピペリジノ基、4-アミノピペリジノ基、3-メチルアミノピペリジノ基、4-メチルアミノピペリジノ基、3-ジメチルアミノピペリジノ基、4-ジメチルアミノピペリジノ基、2-メチルピペリジノ基、3-メチルピペリジノ基、4-メチルピペリジノ基、2, 2-ジメチルピペリジノ基、3, 3-ジメチルピペリジノ基、4, 4-ジメチルピペリジノ基、2-カルバモイルピペリジノ基、3-カルバモイルピペリジノ基、4-カルバモイルピペリジノ基、2-メチルカルバモイルピペリジノ基、3-メチルカルバモイルピペリジノ基、4-メチルカルバモイルピペリジノ基、2-ジメチルカルバモイルピペリジノ基、3-ジメチルカルバモイルピペリジノ基、4-ジメチルカルバモイルピペリジノ基、4-メチルピペラジノ基、4-シク

ロプロピルピペラジノ基、4-カルバモイルピペラジノ基、2, 2-ジメチルモルホリノ基、3, 3-ジメチルモルホリノ基等を挙げることができる。それらの中では、アゼチジノ基、ピロリジノ基、ピペリジノ基、ピペラジノ基、モルホリノ基、ホモピペラジノ基、3-アミノアゼチジン-1-イル基、3-カルバモイルアゼチジン-1-イル基、3-ジメチルカルバモイルアゼチジン-1-イル基、4-メチルピペラジノ基及び4-カルバモイルピペラジノ基が好ましく、アゼチジノ基、ピロリジノ基、ピペリジノ基、ピペラジノ基、モルホリノ基、ホモピペラジノ基及び1, 4-オキサゼパン-4-イル基がより好ましい。

【0068】

以下に、一般式(2)で表される基の具体例を示す。

【0069】

アゼチジン-1-イル基、3-オキソアゼチジン-1-イル基、2-オキソアゼチジン-1-イル基、3-アミノアゼチジン-1-イル基、3-メチルアミノアゼチジン-1-イル基、3-ジメチルアミノアゼチジン-1-イル基、2-メチルアゼチジン-1-イル基、3-メチルアゼチジン-1-イル基、2, 2-ジメチルアゼチジン-1-イル基、2, 4-ジメチルアゼチジン-1-イル基、3, 3-ジメチルアゼチジン-1-イル基、2, 2-ジメチル-3-ジメチルアミノアゼチジン-1-イル基、2-ジメチルアミノメチルアゼチジン-1-イル基、3-ジメチルアミノメチルアゼチジン-1-イル基、3-メトキシアゼチジン-1-イル基、2-ヒドロキシメチルアゼチジン-1-イル基、3-ヒドロキシメチルアゼチジン-1-イル基、2-メトキシメチルアゼチジン-1-イル基、3-メトキシメチルアゼチジン-1-イル基、3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル基、2-カルボキシアゼチジン-1-イル基、3-カルボキシアゼチジン-1-イル基、2-カルバモイルアゼチジン-1-イル基、2-メチルカルバモイルアゼチジン-1-イル基、2-ジメチルカルバモイルアゼチジン-1-イル基、3-カルバモイルアゼチジン-1-イル基、3-メチルカルバモイルアゼチジン-1-イル基、3-ジメチルカルバモイルアゼチジン-1-イル基、3-メトキシアゼチジン-1-イル基、3-フルオロアゼチジン-1-イル基、3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-イル基、2-フルオロメチルアゼチジン-1-イル基、3-フルオロメチルアゼチジン-1-イル基、ピロリジノ基、2-オキソピロリジノ基、3-オキソピロリジノ基、2, 5-ジオキソピロリジノ基、3-アミノピロリジノ基、3-メチルアミノピロリジノ基、3-ジメチルアミノピロリジノ基、2-メチルピロリジノ基、3-メチルピロリジノ基、2, 2-ジメチルピロリジノ基、3, 3-ジメチルピロリジノ基、2, 5-ジメチルピロリジノ基、2, 2-ジメチル-3-ジメチルアミノピロリジノ基、2-ヒドロキシメチルピロリジノ基、3-ヒドロキシメチルピロリジノ基、2-メトキシメチルピロリジノ基、3-メトキシメチルピロリジノ基、2-カルボキシピロリジノ基、3-カルボキシピロリジノ基、2-カルバモイルピロリジノ基、2-メチルカルバモイルピロリジノ基、2-ジメチルカルバモイルピロリジノ基、3-カルバモイルピロリジノ基、3-メチルカルバモイルピロリジノ基、3-ジメチルカルバモイルピロリジノ基、3-メトキシピロリジノ基、3-フルオロピロリジノ基、3, 3-ジフルオロピロリジノ基、2-フルオロメチルピロリジノ基、3-フルオロメチルピロリジノ基、イミダゾリジン-1-イル基、3-メチルイミダゾリジン-1-イル基、2-オキソイミダゾリジン-1-イル基、4-オキソイミダゾリジン-1-イル基、3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル基、3-メチル-4-オキソイミダゾリジン-1-イル基、2, 2-ジメチルイミダゾリジン-1-イル基、ピラゾリジン-1-イル基、2-メチルピラゾリジン-1-イル基、3-オキソピラゾリジン-1-イル基、3, 5-ジオキソピラゾリジン-1-イル基、ピペリジノ基、2-オキソピペリジノ基、3-オキソピペリジノ基、4-オキソピペリジノ基、3-オキソピペリジノ基、4-オキソピペリジノ基、3-ヒドロキシピペリジノ基、4-ヒドロキシピペリジノ基、2-ヒドロキシイミノピペリジノ基、3-ヒドロキシイミノピペリジノ基、4-ヒドロキシイミノピペリジノ基、2-メトキシイミノピペリジノ基、3-メトキシイミノピペリジノ基、4-メトキシイミノピペリジノ基、3-アミノピペリジノ基、4-アミノピペリジノ基、3-メチ

ルアミノピペリジノ基、4-メチルアミノピペリジノ基、3-ジメチルアミノピペリジノ基、4-ジメチルアミノピペリジノ基、2-メチルピペリジノ基、3-メチルピペリジノ基、4-メチルピペリジノ基、2, 2-ジメチルピペリジノ基、3, 3-ジメチルピペリジノ基、4, 4-ジメチルピペリジノ基、2-ヒドロキシメチルピペリジノ基、3-ヒドロキシメチルピペリジノ基、4-ヒドロキシメチルピペリジノ基、2-カルボキシピペリジノ基、3-カルボキシピペリジノ基、4-カルボキシピペリジノ基、2-カルバモイルピペリジノ基、3-カルバモイルピペリジノ基、4-カルバモイルピペリジノ基、2-メチルカルバモイルピペリジノ基、3-メチルカルバモイルピペリジノ基、4-メチルカルバモイルピペリジノ基、2-ジメチルカルバモイルピペリジノ基、3-ジメチルカルバモイルピペリジノ基、4-ジメチルカルバモイルピペリジノ基、2-カルボキシメチルピペリジノ基、3-カルボキシメチルピペリジノ基、4-カルボキシメチルピペリジノ基、2-メトキシメチルピペリジノ基、3-メトキシメチルピペリジノ基、4-メトキシメチルピペリジノ基、2-アミノメチルピペリジノ基、3-アミノメチルピペリジノ基、4-アミノメチルピペリジノ基、2-メチルアミノメチルピペリジノ基、3-メチルアミノメチルピペリジノ基、4-メチルアミノメチルピペリジノ基、2-ジメチルアミノメチルピペリジノ基、3-ジメチルアミノメチルピペリジノ基、4-ジメチルアミノメチルピペリジノ基、2-アミノエチルピペリジノ基、3-アミノエチルピペリジノ基、4-アミノエチルピペリジノ基、2-メチルアミノエチルピペリジノ基、3-メチルアミノエチルピペリジノ基、4-メチルアミノエチルピペリジノ基、2-ジメチルアミノエチルピペリジノ基、3-ジメチルアミノエチルピペリジノ基、4-ジメチルアミノエチルピペリジノ基、4-メトキシピペリジノ基、4-フルオロピペリジノ基、3, 3-ジフルオロピペリジノ基、4, 4-ジフルオロピペリジノ基、ピペラジノ基、2-オキソピペラジノ基、3-オキソピペラジノ基、2-オキソ-4-メチルピペラジノ基、3-オキソ-4-メチルピペラジノ基、2, 3-ジオキソピペラジノ基、3, 5-ジオキソピペラジノ基、2, 6-ジオキソピペラジノ基、2, 3-ジオキソ-4-メチルピペラジノ基、3, 5-ジオキソ-4-メチルピペラジノ基、2, 6-ジオキソ-4-メチルピペラジノ基、2-メチルピペラジノ基、3-メチルピペラジノ基、4-メチルピペラジノ基、2-エチルピペラジノ基、3-エチルピペラジノ基、4-エチルピペラジノ基、2-イソプロピルピペラジノ基、3-イソプロピルピペラジノ基、4-イソプロピルピペラジノ基、2-シクロプロピルピペラジノ基、3-シクロプロピルピペラジノ基、4-シクロプロピルピペラジノ基、2-シクロプロパンスピロピペラジノ基、3-シクロプロパンスピロピペラジノ基、2, 2-ジメチルピペラジノ基、3, 3-ジメチルピペラジノ基、2, 3-ジメチルピペラジノ基、2, 4-ジメチルピペラジノ基、3, 4-ジメチルピペラジノ基、3, 5-ジメチルピペラジノ基、2, 6-ジメチルピペラジノ基、2-エチル-4-メチルピペラジノ基、3-エチル-4-メチルピペラジノ基、2-イソプロピル-4-メチルピペラジノ基、3-イソプロピル-4-メチルピペラジノ基、2-シクロプロピル-4-メチルピペラジノ基、3-シクロプロピル-4-メチルピペラジノ基、2-メチル-4-tert-ブチルオキシカルボニルピペラジノ基、3-メチル-4-ベンジルピペラジノ基、4-フェニルピペラジノ基、4-(2-ピリジル)ピペラジノ基、1, 2, 6-トリメチルピペラジノ基、3, 4, 5-トリメチルピペラジノ基、2, 2, 4-トリメチルピペラジノ基、3, 3, 4-トリメチルピペラジノ基、3, 3, 4-トリメチル-5-オキソピペラジノ基、2, 2, 4-トリメチル-3-オキソピペラジノ基、2-シクロプロパンスピロ-4-メチルピペラジノ基、3-シクロプロパンスピロ-4-メチルピペラジノ基、2-シクロプロパンスピロ-4-メチル-3-オキソピペラジノ基、3-シクロプロパンスピロピペラジノ基、3-シクロプロパンスピロ-4-メチル-5-オキソピペラジノ基、4-アセチルピペラジノ基、4-アセチル-3-シクロプロパンスピロピペラジノ基、2-ヒドロキシメチルピペラジノ基、3-ヒドロキシメチルピペラジノ基、2-メトキシメチルピペラジノ基、3-メトキシメチルピペラジノ基、2-ヒドロキシエチルピペラジノ基、3-ヒドロキシエチルピペラジノ基、4-ヒドロキシエチルピペラジノ基、2-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジノ基、3-ヒドロキシメチル-4-

[illegible]

ルピペラジノ基、3-メチルアミノエチル-4-メチルピペラジノ基、2-ジメチルアミノエチル-4-メチルピペラジノ基、3-ジメチルアミノエチル-4-メチルピペラジノ基、4-メタンスルホニルピペラジノ基、4-アミノスルホニルピペラジノ基、4-(アゼチジン-1-イル)ピペラジノ基、4-ピロリジノピペラジノ基、4-ピペリジノピペラジノ基、モルホリノ基、2-メチルモルホリノ基、3-メチルモルホリノ基、2-エチルモルホリノ基、3-エチルモルホリノ基、2-シクロプロパンスピロモルホリノ基、3-シクロプロパンスピロモルホリノ基、2, 2-ジメチルモルホリノ基、3, 3-ジメチルモルホリノ基、2-ヒドロキシメチルモルホリノ基、3-ヒドロキシメチルモルホリノ基、2-メトキシメチルモルホリノ基、3-メトキシメチルモルホリノ基、2-ヒドロキシエチルモルホリノ基、3-ヒドロキシエチルモルホリノ基、2-メトキシエチルモルホリノ基、3-メトキシエチルモルホリノ基、2-カルバモイルモルホリノ基、3-カルバモイルモルホリノ基、2-メチルカルバモイルモルホリノ基、3-メチルカルバモイルモルホリノ基、2-ジメチルカルバモイルモルホリノ基、3-ジメチルカルバモイルモルホリノ基、2-カルバモイルメチルモルホリノ基、3-カルバモイルメチルモルホリノ基、2-メチルカルバモイルメチルモルホリノ基、3-メチルカルバモイルメチルモルホリノ基、2-ジメチルカルバモイルメチルモルホリノ基、3-ジメチルカルバモイルメチルモルホリノ基、2-カルバモイルエチルモルホリノ基、3-カルバモイルエチルモルホリノ基、2-メチルカルバモイルエチルモルホリノ基、3-メチルカルバモイルエチルモルホリノ基、2-ジメチルカルバモイルエチルモルホリノ基、3-ジメチルカルバモイルエチルモルホリノ基、2-カルボキシモルホリノ基、3-カルボキシモルホリノ基、2-メトキシカルボニルモルホリノ基、3-メトキシカルボニルモルホリノ基、2-カルボキシメチルモルホリノ基、3-カルボキシメチルモルホリノ基、2-メトキシカルボニルメチルモルホリノ基、3-メトキシカルボニルメチルモルホリノ基、2-エトキシカルボニルメチルモルホリノ基、3-エトキシカルボニルメチルモルホリノ基、2-アミノメチルモルホリノ基、3-アミノメチルモルホリノ基、2-メチルアミノメチルモルホリノ基、3-メチルアミノメチルモルホリノ基、2-ジメチルアミノメチルモルホリノ基、3-ジメチルアミノメチルモルホリノ基、2-アミノエチルモルホリノ基、3-アミノエチルモルホリノ基、2-メチルアミノエチルモルホリノ基、3-メチルアミノエチルモルホリノ基、2-ジメチルアミノエチルモルホリノ基、3-ジメチルアミノエチルモルホリノ基、チオモルホリノ基、3-オキソチオモルホリノ基、1, 1-ジオキソチオモルホリノ基、2-メチルチオモルホリノ基、3-メチルチオモルホリノ基、2-エチルチオモルホリノ基、3-エチルチオモルホリノ基、2-シクロプロパンスピロチオモルホリノ基、3-シクロプロパンスピロチオモルホリノ基、2, 2-ジメチルチオモルホリノ基、3, 3-ジメチルチオモルホリノ基、2-ヒドロキシメチルチオモルホリノ基、3-ヒドロキシメチルチオモルホリノ基、2-メトキシメチルチオモルホリノ基、3-メトキシメチルチオモルホリノ基、2-ヒドロキシエチルチオモルホリノ基、3-ヒドロキシエチルチオモルホリノ基、2-メトキシエチルチオモルホリノ基、3-メトキシエチルチオモルホリノ基、2-カルバモイルチオモルホリノ基、3-カルバモイルチオモルホリノ基、2-メチルカルバモイルチオモルホリノ基、3-メチルカルバモイルチオモルホリノ基、2-ジメチルカルバモイルチオモルホリノ基、3-ジメチルカルバモイルチオモルホリノ基、2-カルバモイルメチルチオモルホリノ基、3-カルバモイルメチルチオモルホリノ基、2-メチルカルバモイルメチルチオモルホリノ基、3-メチルカルバモイルメチルチオモルホリノ基、2-ジメチルカルバモイルメチルチオモルホリノ基、3-ジメチルカルバモイルメチルチオモルホリノ基、2-カルバモイルエチルチオモルホリノ基、3-カルバモイルエチルチオモルホリノ基、2-メチルカルバモイルエチルチオモルホリノ基、3-メチルカルバモイルエチルチオモルホリノ基、2-ジメチルカルバモイルエチルチオモルホリノ基、3-ジメチルカルバモイルエチルチオモルホリノ基、2-カルボキシチオモルホリノ基、3-カルボキシチオモルホリノ基、2-メトキシカルボニルチオモルホリノ基、3-メトキシカルボニルチオモルホリノ基、2-カルボキシメチルチオモルホリノ基、3-カルボキシメチルチオモルホリノ基、2-メトキシカルボニルメチルチオモルホリノ基、3-メトキシカルボニルメチルチオモルホリノ基、











[illegible]



3-アミノエチルホモピペラジノ基、4-アミノエチルホモピペラジノ基、5-アミノエチルホモピペラジノ基、6-アミノエチルホモピペラジノ基、7-アミノエチルホモピペラジノ基、2-アミノエチル-4-メチルホモピペラジノ基、3-アミノエチル-4-メチルホモピペラジノ基、5-アミノエチル-4-メチルホモピペラジノ基、6-アミノエチル-4-メチルホモピペラジノ基、7-アミノエチル-4-メチルホモピペラジノ基、2-メチルアミノエチルホモピペラジノ基、3-メチルアミノエチルホモピペラジノ基、4-メチルアミノエチルホモピペラジノ基、5-メチルアミノエチルホモピペラジノ基、6-メチルアミノエチルホモピペラジノ基、7-メチルアミノエチルホモピペラジノ基、2-メチルアミノエチル-4-メチルホモピペラジノ基、3-メチルアミノエチル-4-メチルホモピペラジノ基、5-メチルアミノエチル-4-メチルホモピペラジノ基、6-メチルアミノエチル-4-メチルホモピペラジノ基、7-メチルアミノエチル-4-メチルホモピペラジノ基、2-ジメチルアミノエチルホモピペラジノ基、3-ジメチルアミノエチルホモピペラジノ基、4-ジメチルアミノエチルホモピペラジノ基、5-ジメチルアミノエチルホモピペラジノ基、6-ジメチルアミノエチルホモピペラジノ基、7-ジメチルアミノエチルホモピペラジノ基、2-ジメチルアミノエチル-4-メチルホモピペラジノ基、3-ジメチルアミノエチル-4-メチルホモピペラジノ基、5-ジメチルアミノエチル-4-メチルホモピペラジノ基、6-ジメチルアミノエチル-4-メチルホモピペラジノ基、7-ジメチルアミノエチル-4-メチルホモピペラジノ基、4-メタンスルホニルホモピペラジノ基、4-メタンスルホニルアミノホモピペラジノ基、4-(アゼチジン-1-イル)ホモピペラジノ基、4-ピロリジノホモピペラジノ基、4-ピペリジノホモピペラジノ基、[1, 4]オキサゼパン-4-イル基、スピロ[アゼチジン-3, 2'-1'-メチルアゼチジン]-1-イル基、スピロ[ピペリジン-4, 2'-1'-メチルアゼチジン]-1-イル基、スピロ[ピペリジン-2, 3'-1'-メチルアゼチジン]-1-イル基、スピロ[ピペリジン-2, 3'-1'-メチルピロリジン]-1-イル基、スピロ[モルホリン-3, 3'-1'-メチルアゼチジン]-4-イル基、スピロ[モルホリン-3, 3'-1'-メチルピロリジン]-4-イル基、スピロ[ピペラジン-3-シクロプロパン]-1-イル基、スピロ[4-メチルピペラジン-3-シクロプロパン]-1-イル基等を代表例として挙げる事ができる。

# 【0070】

これらの基の中で、好ましいものは下記の通りである。

アゼチジン-1-イル基、3-ジメチルアミノアゼチジン-1-イル基、2-メチルアゼチジン-1-イル基、3-メチルアゼチジン-1-イル基、2, 2-ジメチルアゼチジン-1-イル基、2, 4-ジメチルアゼチジン-1-イル基、3, 3-ジメチルアゼチジン-1-イル基、2, 2-ジメチル-3-ジメチルアミノアゼチジン-1-イル基、2-ヒドロキシメチルアゼチジン-1-イル基、3-ヒドロキシメチルアゼチジン-1-イル基、2-メトキシメチルアゼチジン-1-イル基、3-メトキシメチルアゼチジン-1-イル基、2-カルバモイルアゼチジン-1-イル基、2-メチルカルバモイルアゼチジン-1-イル基、2-ジメチルカルバモイルアゼチジン-1-イル基、3-メトキシアゼチジン-1-イル基、3-フルオロアゼチジン-1-イル基、2-フルオロメチルアゼチジン-1-イル基、ピロリジノ基、2-オキソピロリジノ基、2, 5-ジオキソピロリジノ基、2-メチルピロリジノ基、3-メチルピロリジノ基、2, 2-ジメチルピロリジノ基、3, 3-ジメチルピロリジノ基、2-ヒドロキシメチルピロリジノ基、3-ヒドロキシメチルピロリジノ基、2-メトキシメチルピロリジノ基、3-メトキシメチルピロリジノ基、2-カルバモイルピロリジノ基、2-メチルカルバモイルピロリジノ基、2-ジメチルカルバモイルピロリジノ基、2-フルオロメチルピロリジノ基、3-フルオロメチルピロリジノ基、3-フルオロピロリジノ基、3-メトキシピロリジノ基、2-オキソイミダゾリジン-1-イル基、4-オキソイミダゾリジン-1-イル基、3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル基、3-メチル-4-オキソイミダゾリジン-1-イル基、2-メチルピラゾリジン-1-イル基、3-オキソピラゾリジン-1-イル基、3, 5-ジオキソピラゾリジン-1-イル基、ピペリジノ基、2-オキソピペリジノ基、3-オキ

ソピペリジノ基、4-オキソピペリジノ基、2-ヒドロキシイミノピペリジノ基、3-ヒドロキシイミノピペリジノ基、4-ヒドロキシイミノピペリジノ基、2-メトキシイミノピペリジノ基、3-メトキシイミノピペリジノ基、4-メトキシイミノピペリジノ基、2-メチルピペリジノ基、3-メチルピペリジノ基、4-メチルピペリジノ基、2, 2-ジメチルピペリジノ基、3, 3-ジメチルピペリジノ基、4, 4-ジメチルピペリジノ基、2, 5-ジメチルピペリジノ基、2-ヒドロキシメチルピペリジノ基、2-カルバモイルピペリジノ基、2-メチルカルバモイルピペリジノ基、2-ジメチルカルバモイルピペリジノ基、2-カルボキシメチルピペリジノ基、2-メトキシメチルピペリジノ基、2-アミノメチルピペリジノ基、2-メチルアミノメチルピペリジノ基、2-ジメチルアミノメチルピペリジノ基、2-アミノエチルピペリジノ基、2-メチルアミノエチルピペリジノ基、2-ジメチルアミノエチルピペリジノ基、4-メトキシピペリジノ基、4-フルオロピペリジノ基、4, 4-ジフルオロピペリジノ基、2-オキソ-4-メチルピペラジノ基、3-オキソ-4-メチルピペラジノ基、2, 3-ジオキソ-4-メチルピペラジノ基、3, 5-ジオキソ-4-メチルピペラジノ基、2, 6-ジオキソ-4-メチルピペラジノ基、4-メチルピペラジノ基、4-エチルピペラジノ基、4-イソプロピルピペラジノ基、2, 4-ジメチルピペラジノ基、3, 4-ジメチルピペラジノ基、2-エチル-4-メチルピペラジノ基、3-エチル-4-メチルピペラジノ基、2-イソプロピル-4-メチルピペラジノ基、3-イソプロピル-4-メチルピペラジノ基、2-シクロプロピル-4-メチルピペラジノ基、3-シクロプロピル-4-メチルピペラジノ基、3, 4, 5-トリメチルピペラジノ基、2, 2, 4-トリメチルピペラジノ基、3, 3, 4-トリメチルピペラジノ基、3, 3, 4-トリメチル-5-オキソピペラジノ基、2, 2, 4-トリメチル-3-オキソピペラジノ基、2-シクロプロパンスピロ-4-メチルピペラジノ基、3-シクロプロパンスピロ-4-メチルピペラジノ基、2-シクロプロパンスピロ-4-メチル-3-オキソピペラジノ基、3-シクロプロパンスピロ-4-メチル-5-オキソピペラジノ基、4-アセチル-3-シクロプロパンスピロピペラジノ基、2-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジノ基、3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジノ基、2-メトキシメチル-4-メチルピペラジノ基、3-メトキシメチル-4-メチルピペラジノ基、2-ヒドロキシエチル-4-メチルピペラジノ基、3-ヒドロキシエチル-4-メチルピペラジノ基、2-メトキシエチル-4-メチルピペラジノ基、3-メトキシエチル-4-メチルピペラジノ基、2-カルバモイル-4-メチルピペラジノ基、3-カルバモイル-4-メチルピペラジノ基、4-カルバモイルピペラジノ基、2-メチルカルバモイル-4-メチルピペラジノ基、3-メチルカルバモイル-4-メチルピペラジノ基、4-メチルカルバモイルピペラジノ基、2-ジメチルカルバモイル-4-メチルピペラジノ基、3-ジメチルカルバモイル-4-メチルピペラジノ基、4-ジメチルカルバモイルピペラジノ基、2-カルバモイルメチル-4-メチルピペラジノ基、3-カルバモイルメチル-4-メチルピペラジノ基、4-カルバモイルメチルピペラジノ基、2-メチルカルバモイルメチル-4-メチルピペラジノ基、3-メチルカルバモイルメチル-4-メチルピペラジノ基、4-メチルカルバモイルピペラジノ基、2-ジメチルカルバモイルメチル-4-メチルピペラジノ基、3-ジメチルカルバモイルメチル-4-メチルピペラジノ基、2-カルボキシ-4-メチルピペラジノ基、2-カルボキシメチル-4-メチルピペラジノ基、2-メトキシカルボニルメチル-4-メチルピペラジノ基、3-メトキシカルボニルメチル-4-メチルピペラジノ基、2-エトキシカルボニルメチル-4-メチルピペラジノ基、3-エトキシカルボニルメチル-4-メチルピペラジノ基、2-アミノメチル-4-メチルピペラジノ基、2-メチルアミノメチル-4-メチルピペラジノ基、2-ジメチルアミノメチル-4-メチルピペラジノ基、2-アミノエチル-4-メチルピペラジノ基、2-メチルアミノエチル-4-メチルピペラジノ基、2-ジメチルアミノエチル-4-メチルピペラジノ基、モルホリノ基、2-メチルモルホリノ基、3-メチルモルホリノ基、2-エチルモルホリノ基、3-エチルモルホリノ基、2-シクロプロパンスピロモルホリノ基、3-シクロプロパンスピロモルホリノ基、2, 2-ジメチルモルホリノ基、3, 3-ジメチルモルホリノ基、3-ヒドロキシメチルモルホリノ基、3-メトキシメチル

モルホリノ基、3-ヒドロキシエチルモルホリノ基、3-メトキシエチルモルホリノ基、3-カルバモイルモルホリノ基、3-メチルカルバモイルモルホリノ基、3-ジメチルカルバモイルモルホリノ基、3-カルバモイルメチルモルホリノ基、3-メチルカルバモイルエチルモルホリノ基、3-ジメチルカルバモイルエチルモルホリノ基、3-メトキシカルボニルモルホリノ基、3-メトキシカルボニルメチルモルホリノ基、3-エトキシカルボニルメチルモルホリノ基、3-アミノメチルモルホリノ基、3-メチルアミノメチルモルホリノ基、3-ジメチルアミノメチルモルホリノ基、3-アミノエチルモルホリノ基、3-メチルアミノエチルモルホリノ基、3-ジメチルアミノエチルモルホリノ基、チオモルホリノ基、3-オキソチオモルホリノ基、1, 1-ジオキソチオモルホリノ基、2-メチルチオモルホリノ基、3-メチルチオモルホリノ基、2-エチルチオモルホリノ基、3-エチルチオモルホリノ基、2-シクロプロパンスピロチオモルホリノ基、3-シクロプロパンスピロチオモルホリノ基、2, 2-ジメチルチオモルホリノ基、3, 3-ジメチルチオモルホリノ基、3-ヒドロキシメチルチオモルホリノ基、3-メトキシメチルチオモルホリノ基、3-ヒドロキシエチルチオモルホリノ基、3-メトキシエチルチオモルホリノ基、3-カルバモイルチオモルホリノ基、3-メチルカルバモイルチオモルホリノ基、3-ジメチルカルバモイルチオモルホリノ基、3-カルバモイルメチルチオモルホリノ基、3-メチルカルバモイルメチルチオモルホリノ基、3-ジメチルカルバモイルメチルチオモルホリノ基、3-カルバモイルエチルチオモルホリノ基、3-メチルカルバモイルエチルチオモルホリノ基、3-ジメチルカルバモイルエチルチオモルホリノ基、3-メトキシカルボニルチオモルホリノ基、3-メトキシカルボニルメチルチオモルホリノ基、3-エトキシカルボニルメチルチオモルホリノ基、3-オキソヘキサヒドロピリダジーン-1-イル基、6-オキソヘキサヒドロピリダジーン-1-イル基、2, 3-ジメチルヘキサヒドロピリダジーン-1-イル基、3-ヒドロキシメチルヘキサヒドロピリダジーン-1-イル基、5-ヒドロキシメチルヘキサヒドロピリダジーン-1-イル基、6-ヒドロキシメチルヘキサヒドロピリダジーン-1-イル基、2-カルバモイルヘキサヒドロピリダジーン-1-イル基、2-メチルカルバモイルヘキサヒドロピリダジーン-1-イル基、2-ジメチルカルバモイルヘキサヒドロピリダジーン-1-イル基、2-オキソヘキサヒドロピリミジン-1-イル基、4-オキソヘキサヒドロピリミジン-1-イル基、6-オキソヘキサヒドロピリミジン-1-イル基、2-メチルヘキサヒドロピリミジン-1-イル基、3-メチルヘキサヒドロピリミジン-1-イル基、3-カルバモイルヘキサヒドロピリミジン-1-イル基、3-メチルカルバモイルヘキサヒドロピリミジン-1-イル基、3-ジメチルカルバモイルヘキサヒドロピリミジン-1-イル基、2-オキソ-4-メチルホモピペラジノ基、3-オキソ-4-メチルホモピペラジノ基、5-オキソ-4-メチルホモピペラジノ基、6-オキソ-4-メチルホモピペラジノ基、7-オキソ-4-メチルホモピペラジノ基、2, 3-ジオキソホモピペラジノ基、2, 7-ジオキソホモピペラジノ基、3, 5-ジオキソホモピペラジノ基、3, 7-ジオキソホモピペラジノ基、2, 3-ジオキソ-4-メチルホモピペラジノ基、2, 7-ジオキソ-4-メチルホモピペラジノ基、3, 5-ジオキソ-4-メチルホモピペラジノ基、3, 7-ジオキソ-4-メチルホモピペラジノ基、4-メチルホモピペラジノ基、4-エチルホモピペラジノ基、4-シクロプロピルホモピペラジノ基、2-シクロプロパンスピロホモピペラジノ基、3-シクロプロパンスピロホモピペラジノ基、5-シクロプロパンスピロホモピペラジノ基、6-シクロプロパンスピロホモピペラジノ基、7-シクロプロパンスピロホモピペラジノ基、2, 4-ジメチルホモピペラジノ基、3, 4-ジメチルホモピペラジノ基、3, 4, 5-トリメチルホモピペラジノ基、2-ヒドロキシメチル-4-メチルホモピペラジノ基、7-ヒドロキシメチル-4-メチルホモピペラジノ基、2-メトキシメチル-4-メチルホモピペラジノ基、3-メトキシメチル-4-メチルホモピペラジノ基、5-メトキシメチル-4-メチルホモピペラジノ基、6-メトキシメチル-4-メチルホモピペラジノ基、7-メトキシメチル-4-メチルホモピペラジノ基、2-ヒドロキシエチル-4-メチルホモピペラジノ基、7-ヒドロキシエチル-4-メチルホモ

ピペラジノ基、2-メトキシエチル-4-メチルホモピペラジノ基、3-メトキシエチル-4-メチルホモピペラジノ基、5-メトキシエチル-4-メチルホモピペラジノ基、6-メトキシエチル-4-メチルホモピペラジノ基、7-メトキシエチル-4-メチルホモピペラジノ基、2-カルバモイル-4-メチルホモピペラジノ基、7-カルバモイル-4-メチルホモピペラジノ基、2-メチルカルバモイル-4-メチルホモピペラジノ基、7-メチルカルバモイル-4-メチルホモピペラジノ基、2-ジメチルカルバモイルホモピペラジノ基、7-ジメチルカルバモイルホモピペラジノ基、2-カルボキシホモピペラジノ基、7-カルボキシホモピペラジノ基、2-カルボキシ-4-メチルホモピペラジノ基、

7-カルボキシ-4-メチルホモピペラジノ基、2-カルボキシメチル-4-メチルホモピペラジノ基、7-カルボキシメチル-4-メチルホモピペラジノ基、[1, 4] オキサゼパン-4-イル基等を好ましいものとして挙げる事ができる。

#### 【0071】

さらに、それらの中でより好ましいものを以下に示す。

アゼチジン-1-イル基、2-メチルアゼチジン-1-イル基、3-ジメチルアミノアゼチジン-1-イル基、2, 2-ジメチル-3-ジメチルアミノアゼチジン-1-イル基、2-ヒドロキシメチルアゼチジン-1-イル基、2-カルバモイルアゼチジン-1-イル基、2-メチルカルバモイルアゼチジン-1-イル基、2-ジメチルカルバモイルアゼチジン-1-イル基、3-メトキシアゼチジン-1-イル基、3-フルオロアゼチジン-1-イル基、2-フルオロメチルアゼチジン-1-イル基、ピロリジノ基、2-オキソピロリジノ基、2, 5-ジオキソピロリジノ基、2-メチルピロリジノ基、3-メチルピロリジノ基、2, 2-ジメチルピロリジノ基、3, 3-ジメチルピロリジノ基、2-ヒドロキシメチルピロリジノ基、2-メトキシメチルピロリジノ基、2-カルバモイルピロリジノ基、2-メチルカルバモイルピロリジノ基、2-ジメチルカルバモイルピロリジノ基、2-フルオロメチルピロリジノ基、3-フルオロメチルピロリジノ基、3-メトキシピロリジノ基、3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル基、ピペリジノ基、2-オキソピペリジノ基、2-ヒドロキシメチルピペリジノ基、2-カルバモイルピペリジノ基、2-メチルカルバモイルピペリジノ基、2-ジメチルカルバモイルピペリジノ基、2-メトキシメチルピペリジノ基、2-アミノメチルピペリジノ基、2-メチルアミノメチルピペリジノ基、2-ジメチルアミノメチルピペリジノ基、2-アミノエチルピペリジノ基、2-メチルアミノエチルピペリジノ基、2-ジメチルアミノエチルピペリジノ基、4-メトキシピペリジノ基、4-フルオロピペリジノ基、4, 4-ジフルオロピペリジノ基、2-オキソ-4-メチルピペラジノ基、3-オキソ-4-メチルピペラジノ基、2, 3-ジオキソピペラジノ基、3, 5-ジオキソピペラジノ基、2, 6-ジオキソピペラジノ基、4-メチルピペラジノ基、4-エチルピペラジノ基、4-イソプロピルピペラジノ基、4-シクロプロピルピペラジノ基、2, 4-ジメチルピペラジノ基、3, 4-ジメチルピペラジノ基、3, 4, 5-トリメチルピペラジノ基、2, 2, 4-トリメチルピペラジノ基、3, 3, 4-トリメチルピペラジノ基、3, 3, 4-トリメチル-5-オキソピペラジノ基、2, 2, 4-トリメチル-3-オキソピペラジノ基、2-シクロプロパンスピロ-4-メチルピペラジノ基、3-シクロプロパンスピロ-4-メチルピペラジノ基、2-シクロプロパンスピロ-4-メチル-3-オキソピペラジノ基、3-シクロプロパンスピロ-4-メチル-5-オキソピペラジノ基、4-アセチル-3-シクロプロパンスピロピペラジノ基、2-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジノ基、3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジノ基、2-メトキシメチル-4-メチルピペラジノ基、3-メトキシメチル-4-メチルピペラジノ基、2-ヒドロキシエチル-4-メチルピペラジノ基、3-ヒドロキシエチル-4-メチルピペラジノ基、2-メトキシエチル-4-メチルピペラジノ基、3-メトキシエチル-4-メチルピペラジノ基、2-カルバモイル-4-メチルピペラジノ基、2-メチルカルバモイル-4-メチルピペラジノ基、2-ジメチルカルバモイル-4-メチルピペラジノ基、2-カルバモイルメチル-4-メチルピペラジノ基、2-メチルカルバモイルメチル-4-メチルピペラジノ基、2-ジメチルカルバモイルメチ

ル-4-メチルピペラジノ基、2-メトキシカルボニルメチル-4-メチルピペラジノ基、2-エトキシカルボニルメチル-4-メチルピペラジノ基、2-アミノメチル-4-メチルピペラジノ基、2-メチルアミノメチル-4-メチルピペラジノ基、2-ジメチルアミノメチル-4-メチルピペラジノ基、2-アミノエチル-4-メチルピペラジノ基、2-メチルアミノエチル-4-メチルピペラジノ基、2-ジメチルアミノエチル-4-メチルピペラジノ基、モルホリノ基、2-シクロプロパンスピロモルホリノ基、3-シクロプロパンスピロモルホリノ基、2, 2-ジメチルモルホリノ基、3, 3-ジメチルモルホリノ基、3-ヒドロキシメチルモルホリノ基、3-メトキシメチルモルホリノ基、3-ヒドロキシエチルモルホリノ基、3-メトキシエチルモルホリノ基、3-カルバモイルモルホリノ基、3-メチルカルバモイルモルホリノ基、3-ジメチルカルバモイルモルホリノ基、3-アミノメチルモルホリノ基、3-メチルアミノメチルモルホリノ基、3-ジメチルアミノメチルモルホリノ基、3-アミノエチルモルホリノ基、3-メチルアミノエチルモルホリノ基、3-ジメチルアミノエチルモルホリノ基、チオモルホリノ基、3-オキソチオモルホリノ基、1, 1-ジオキソチオモルホリノ基、3-ヒドロキシメチルチオモルホリノ基、3-ヒドロキシエチルチオモルホリノ基、3-オキソヘキサヒドロピリダジンを1-イル基、2-メチルヘキサヒドロピリダジンを1-イル基、2-オキソヘキサヒドロピリミジンを1-イル基、4-オキソヘキサヒドロピリミジンを1-イル基、3-メチルヘキサヒドロピリミジンを1-イル基、6-ヒドロキシメチルヘキサヒドロピリミジンを1-イル基、2-オキソ-4-メチルホモピペラジノ基、3-オキソ-4-メチルホモピペラジノ基、5-オキソ-4-メチルホモピペラジノ基、7-オキソ-4-メチルホモピペラジノ基、2, 3-ジオキソホモピペラジノ基、2, 7-ジオキソホモピペラジノ基、3, 5-ジオキソホモピペラジノ基、3, 7-ジオキソホモピペラジノ基、4-メチルホモピペラジノ基、4-エチルホモピペラジノ基、4-シクロプロピルホモピペラジノ基、2-シクロプロパンスピロ-4-メチルホモピペラジノ基、3-シクロプロパンスピロ-4-メチルホモピペラジノ基、5-シクロプロパンスピロ-4-メチルホモピペラジノ基、7-シクロプロパンスピロ-4-メチルホモピペラジノ基等がより好ましく、3-ジメチルアミノアゼチジンを1-イル基、2, 2-ジメチル-3-ジメチルアミノアゼチジンを1-イル基、2-ヒドロキシメチルアゼチジンを1-イル基、2-カルバモイルアゼチジンを1-イル基、2-オキソピロリジノ基、2-ヒドロキシメチルピロリジノ基、2-カルバモイルピロリジノ基、2-ヒドロキシメチルピペリジノ基、2-カルバモイルピペリジノ基、2-メチルカルバモイルピペリジノ基、2-ジメチルカルバモイルピペリジノ基、3-オキソ-4-メチルピペラジノ基、4-メチルピペラジノ基、4-エチルピペラジノ基、4-イソプロピルピペラジノ基、4-シクロプロピルピペラジノ基、2, 4-ジメチルピペラジノ基、3, 4-ジメチルピペラジノ基、3-シクロプロピル-4-メチルピペラジノ基、3, 4, 5-トリメチルピペラジノ基、2, 2, 4-トリメチルピペラジノ基、3, 3, 4-トリメチルピペラジノ基、2-シクロプロパンスピロ-4-メチルピペラジノ基、モルホリノ基、3-カルバモイルモルホリノ基、1, 1-ジオキソチオモルホリノ基、3-オキソ-4-メチルホモピペラジノ基、5-オキソ-4-メチルホモピペラジノ基、4-メチルホモピペラジノ基、4-エチルホモピペラジノ基、4-シクロプロピルホモピペラジノ基、1, 4-オキサゼパン-4-イル基等をさらに好ましいものとして挙げる事ができる。

一般式(1)が一般式(b)で表される基のとき、一般式(2)中の $R^1$ は、シアノ基、オキソ基、ハロゲノ基、低級アルコキシ基、アラルキルオキシ基、低級チオアルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、低級アシル基、カルボキシル基、ヒドロキシイミノカルボニル基、アルコキシイミノ基、低級アルキルスルホニル基、置換基を有することもあるアミノ基、低級アルキル基で置換されることのあるカルバモイル基、低級アルキル基で置換されることのあるアミノスルホニル基、置換基を有することもあるスピロ型3~6員の脂環式アルキル基及び置換基を有することもある4~7員の脂環式複素環基から選ばれる1~4個であるのが好ましい。

また、一般式(2)中の環状構造Aがアゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジ



ン、モルホリン、ホモピペラジン及びオキサゼパンから選ばれる環であり、 $R^1$ が水酸基、シアノ基、オキソ基、ハロゲン基、置換基を有することもある低級アルキル基、低級アルコキシ基、アラルキルオキシ基、低級チオアルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、低級アシル基、カルボキシル基、ヒドロキシイミノカルボニル基、アルコキシイミノ基、低級アルキルスルホニル基、置換基を有することもあるアミノ基、低級アルキル基で置換されることもあるカルバモイル基、低級アルキル基で置換されることもあるアミノスルホニル基、置換基を有することもあるスピロ型3～6員の脂環式アルキル基及び置換基を有することもある4～7員の脂環式複素環基から選ばれる1～4個の基を有していてもよいものである場合が好ましい。

さらに、一般式(2)中の環状構造Aがアゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、ホモピペラジン及びオキサゼパンから選ばれる環であり、 $R^1$ がシアノ基、オキソ基、ハロゲン基、低級アルコキシ基、アラルキルオキシ基、低級チオアルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、低級アシル基、カルボキシル基、ヒドロキシイミノカルボニル基、アルコキシイミノ基、低級アルキルスルホニル基、置換基を有することもあるアミノ基、低級アルキル基で置換されることもあるカルバモイル基、低級アルキル基で置換されることもあるアミノスルホニル基、置換基を有することもあるスピロ型3～6員の脂環式アルキル基及び置換基を有することもある4～7員の脂環式複素環基から選ばれる1～4個が置換していてもよいものである場合が好ましい。

さらにまた、一般式(2)中の環状構造Aがアゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、ホモピペラジン及びオキサゼパンから選ばれる環であり、 $R^1$ が1～4個のハロゲン基である場合が好ましい。

#### 【0072】

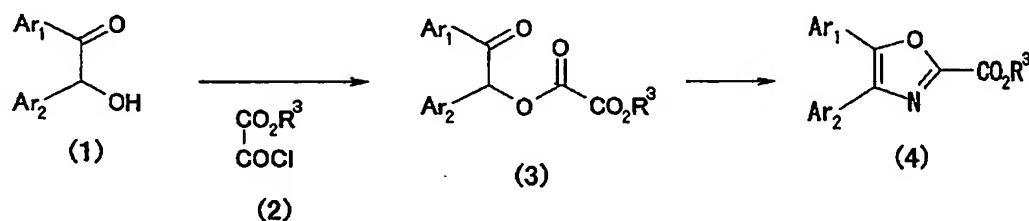
本発明の化合物(I)の塩とは、本発明の化合物のすべてが塩を形成するとは限らないが、カルボキシル基又はアミノ基等を有する場合、及び/又は $Ar_1$ もしくは $Ar_2$ がピリジン環等の場合には、塩を形成することができ、更にその塩は溶媒和物を形成する場合もある。ここでいう塩とは、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸等の無機酸の他に、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、フマル酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸の塩を挙げることができ、またナトリウム、カリウム、カルシウム等のアルカリ金属又はアルカリ土類金属のイオンとの塩も挙げられる。

#### 【0073】

以下に、本発明の化合物(I)の代表的な製造方法について述べる。

#### 【0074】

##### 【化8】



#### 【0075】

(式中、 $Ar_1$ 及び $Ar_2$ は、前記と同じものを示し、 $R^3$ は、炭素数1～6の直鎖状のアルキル基を示す。)

#### 【0076】

ベンゾイン化合物(1)をテトラヒドロフラン等の溶媒に溶解し、トリエチルアミンやジイソプロピルエチルアミン等の有機アミン存在下に酸クロリド(2)と反応させることによりエステル体(3)を製造する。反応温度は、 $-20 \sim 50^\circ\text{C}$ が好ましい。続いて、得られたエステル体(3)を酢酸等の溶媒に溶解し、酢酸アンモニウムを加えて加熱還流することによりオキサゾール体(4)を製造する。

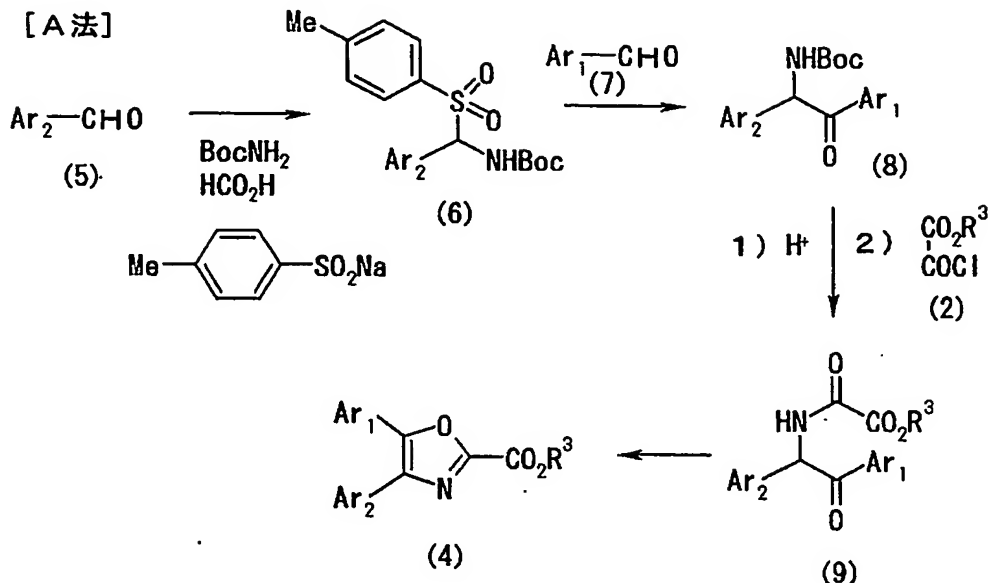


【0077】

また、オキサゾール体(4)は、下記の[A法]又は[B法]でも製造することができる。

【0078】

【化9】



【0079】

(式中、Ar<sub>1</sub>、Ar<sub>2</sub>及びR<sup>3</sup>は、前記と同じものを示し、Bocは、tert-ブトキシカルボニル基 (Me<sub>3</sub>CCO-) を示す。)

【0080】

アルデヒド体(5)をテトラヒドロフランと水との混合溶媒等に溶解し、カルバミド酸 tert-ブチルエステル、p-トルエンスルフィン酸ナトリウム、及びギ酸を添加して攪拌することにより化合物(6)を製造する。アルデヒド体(5)は、市販のものを用いてもよく、あるいは参考例に記載の方法又はそれに準じた方法により製造したものを用いてもよい。

次に、化合物(6)を塩化メチレン等の溶媒中に溶解し、3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾリウムクロリド、アルデヒド体(7)及びトリエチルアミンを添加して攪拌することにより化合物(8)を製造する。反応温度は、0~50℃が好ましい。この反応に用いる試薬、条件等は、有機化学の通常の知識に基づいて適宜選択すればよい。アルデヒド体(7)は、市販のものを用いてもよく、あるいは参考例に記載の方法又はそれに準じた方法により製造したものを用いてもよい。

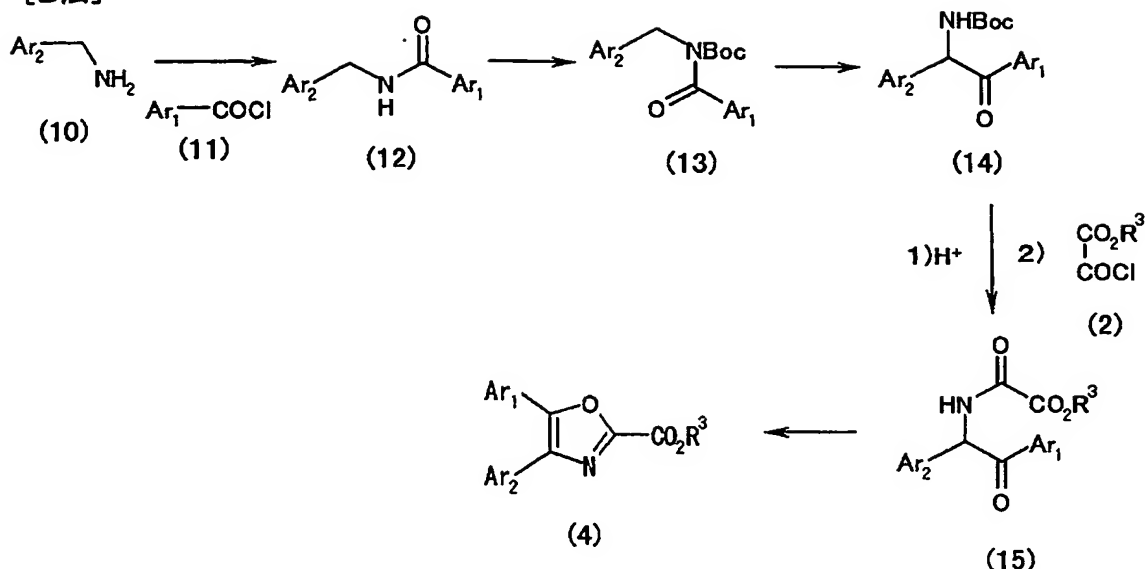
化合物(8)をトリフルオロ酢酸で処理して得られた化合物を塩化メチレン等に溶解し、トリエチルアミン等の有機アミンを添加して酸クロリド(2)と-20~50℃で反応させることにより、オキサミド体(9)を得る。化合物(8)の脱保護反応は、例えばトリフルオロ酢酸/塩化メチレン、塩酸/酢酸エチル、あるいは塩酸/ジオキサン等の酸/溶媒の条件で実施すればよい。その場合の反応温度は、-50~50℃であり、より好ましくは0℃~室温である。なお、上記工程において窒素原子の保護基として用いられている tert-ブトキシカルボニル基は、他の窒素原子の保護基に代えてもよいが、反応収率、脱保護条件及び簡便さ等を考慮すると、tert-ブトキシカルボニル基が好ましい。

オキサミド体(9)からオキサゾール体(4)への変換は、トリフェニルホスフィンを塩化メチレン等の溶媒に溶かし、ヘキサクロロエタン、トリエチルアミン及びオキサミド体(9)を順次添加して攪拌することにより達成できる。

【0081】

【化10】

【B法】



【0082】

(式中、 $Ar_1$ 、 $Ar_2$ 、 $R^3$ 及びBocは、前記と同じものを示す。)

【0083】

ベンジルアミン体(10)を塩化メチレン等に溶解し、トリエチルアミンやジイソプロピルエチルアミン等の有機アミンを添加し、酸クロリド(11)と反応させることによりアミド体(12)を製造する。反応温度は、 $-20 \sim 50^\circ\text{C}$ が好ましい。ベンジルアミン体(10)及び酸クロリド(11)は、市販のものを用いてもよく、あるいは参考例に記載の方法又はそれに準じた方法により製造したものを用いてもよい。

次に、アミド体(12)をアセトニトリルに溶解し、ジメチルアミノピリジン等の有機アミン存在下にジ-tert-ブチルカルボナートで処理することでカルバミド酸体(13)が製造できる。反応温度は、 $-20 \sim 50^\circ\text{C}$ が好ましい。

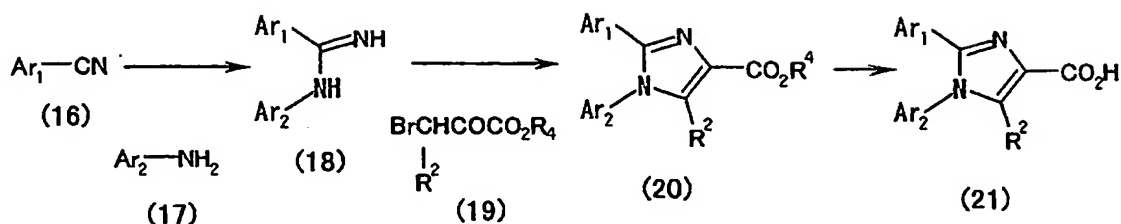
また、カルバミド酸体(13)から化合物(14)への変換は、ジイソプロピルアミンとN,N'-ジメチルプロピルウレアのテトラヒドロフラン等の不活性溶媒をn-ブチルリチウムで処理することにより調整した試薬に、カルバミド酸体(13)を添加し攪拌することにより実施することができる。反応温度は、 $-100 \sim 0^\circ\text{C}$ であり、より好ましくは $-100 \sim -50^\circ\text{C}$ である。

塩酸等の適当な酸で化合物(14)を処理した後、塩化メチレン等の溶媒に溶解し、 $-20 \sim 50^\circ\text{C}$ でトリエチルアミン等の有機アミンの存在下、酸クロリド(2)と処理することでオキサミド体(15)へと導ける。化合物(14)の脱保護反応は、例えば塩酸/エタノール、塩酸/酢酸エチル、塩酸/ジオキサン、あるいはトリフルオロ酢酸/塩化メチレン等の酸/溶媒の条件で実施することができる。反応温度は、 $-50 \sim 50^\circ\text{C}$ であり、より好ましくは $0^\circ\text{C}$ ～室温である。なお、上記工程において、窒素原子の保護基として用いるtert-ブトキシカルボニル基は、反応収率、脱保護条件及び簡便さ等からこの基が好ましいが、この保護基に限るものではなく有機化学の通常の知識を活用して適切な保護基を選択することができる。

オキサミド酸体(15)からオキサゾール体(4)への変換は、オキサミド体(15)のオキシ塩化リン溶液を加熱還流することにより可能である。

【0084】

## 【化11】



## 【0085】

(式中、 $\text{Ar}_1$ 、 $\text{Ar}_2$ 及び $\text{R}^2$ は、前記と同じものを示し、 $\text{R}^4$ は炭素数1～6の直鎖状のアルキル基を示す。)

## 【0086】

化合物(16)をテトラヒドロフラン等の不活性溶媒に溶解し、アルゴン、あるいは窒素気流下に $-20\sim 40^\circ\text{C}$ でナトリウムビス(トリメチルシリル)アミドで処理後、アミン体(17)を添加することにより、アミジン体(18)を得ることができる。化合物(16)及びアミン体(17)は、市販のものを用いてもよく、あるいは参考例に記載の方法又はそれに準じた方法により製造したものを用いてもよい。

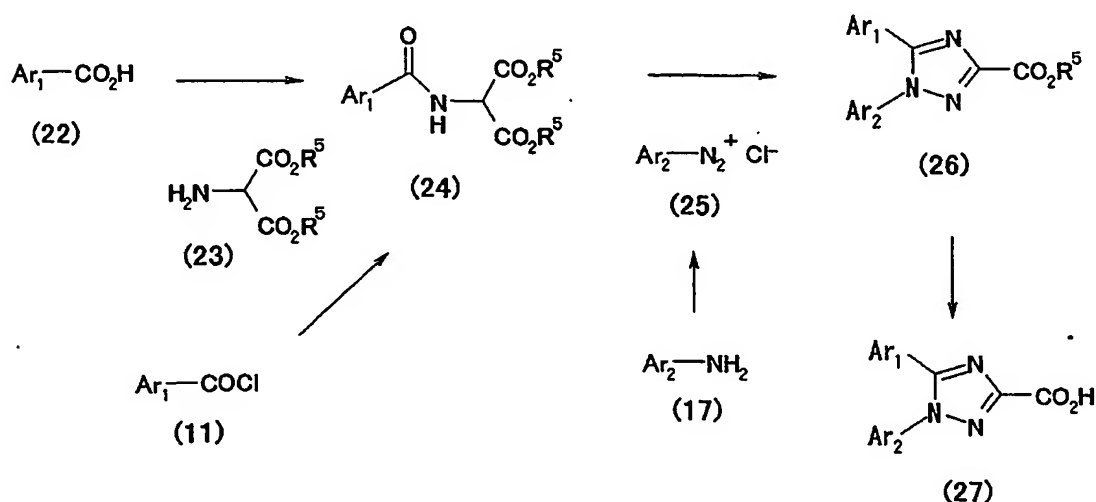
次いで、アミジン体(18)をエタノールに溶解し、室温でプロモピルビン酸アルキルエステル(19)と炭酸カリウムを添加し加熱還流後、適当量の酢酸を添加しさらに加熱還流することによりイミダゾール化合物(20)を製造する。

上記のイミダゾール化合物(20)の製造においては、酢酸を添加することなくアミジン体(18)とプロモピルビン酸アルキルエステル(19)のエタノール溶液を加熱還流してもよく、場合によっては、炭酸カリウムと酢酸を加えなくても、イミダゾール化合物(20)を得ることができる。

イミダゾール化合物(20)を常法により加水分解してイミダゾール体(21)を製造する。この工程における加水分解反応は、塩基またはルイス酸の存在下で行うことができる。塩基としては、アルカリ金属(例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム等)の水酸化物が挙げられる。また、ルイス酸としては、例えば三臭化ホウ素が挙げられる。反応温度は、 $-20\sim 100^\circ\text{C}$ が好ましく、 $-10\sim 50^\circ\text{C}$ が好ましい。

## 【0087】

## 【化12】



## 【0088】

(式中、 $\text{Ar}_1$ 及び $\text{Ar}_2$ は前記と同じものを示し、 $\text{R}^5$ は炭素数1～6の直鎖状のアルキル基を示す。)

## 【0089】

アミド体(24)は、カルボン酸(22)とアミン体(23)とを縮合することにより製造する。あるいは、酸クロリド(11)を塩化メチレンに溶解し、トリエチルアミン等の有機アミンの存在下にアミン体(23)と処理することによっても製造することができる。

上記の縮合反応は、ペプチド合成法として一般的に用いられる方法を準用すればよい。一般的に用いられているペプチド合成法としては、例えば、アジド法、酸クロリド法、酸無水物法、DCC(ジシクロヘキシルカルボジイミド)法、活性エステル法、カルボジイミダゾール法、DCC/HOBT(1-ヒドロキシベンゾトリアゾール)法、水溶性カルボジイミドを使用する方法、ジエチルシアノホスフェートを使用する方法等を挙げることができ、それらの方法は、M. Bodanszky, Y. S. Klausner及びM. A. Ondetti著"Peptide Synthesis"(A Wiley-Interscience publication, New York, 1976年)、G. R. Pettit著"Synthetic Peptides"(Elsevier Scientific Publication Company, New York, 1976年)、日本化学会編"第4版実験化学講座22巻、有機合成IV"(丸善株式会社、1991年)等に記載されている。この縮合反応に用いる溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミド、ピリジン、クロロホルム、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル等の溶媒、あるいはこれらの混合溶媒を挙げることができる。反応温度は、-20~50℃が好ましく、-10~30℃がより好ましい。カルボン酸(22)及び酸クロリド(11)は、市販のものを用いてもよく、あるいは参考例に記載の方法又はそれに準じた方法により製造したものを用いてもよい。

## 【0090】

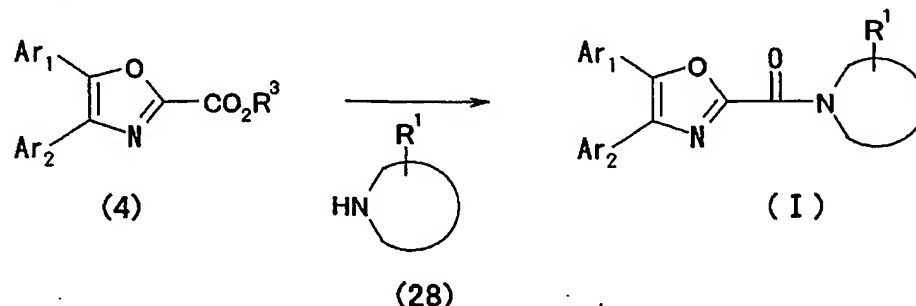
トリアゾール化合物(26)は、アミン体(17)を酢酸と濃塩酸に溶解し亜硝酸ナトリウムで処理して得られるジアゾニウム塩(25)の溶液に、アミド体(24)のアセトン溶液と炭酸カリウムを徐々に添加することにより生成する付加体を単離精製せずに無水メタノール溶液とし、ナトリウムメトキシドで処理することにより製造できる。反応温度は、-30~20℃が好ましい。トリアゾール化合物(26)を常法により加水分解してトリアゾール体(27)を製造する。上記のトリアゾール環形成反応は、Helv. Chim. Acta., 73巻, 1701頁(1990年)記載の方法を準用して行うこともできる。

上記の加水分解反応は、塩基またはルイス酸の存在下で行うことができる。塩基としては、アルカリ金属(例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム等)の水酸化物が挙げられる。また、ルイス酸としては、例えば三臭化ホウ素が挙げられる。反応温度は、-20~100℃が好ましく、-5~50℃がより好ましい。

上記の製造法により得られたオキサゾール体(4)をアミン体(28)と反応させることにより、本発明の化合物(I)を得ることができる。

## 【0091】

## 【化13】



## 【0092】

(式中、Ar<sub>1</sub>、Ar<sub>2</sub>、R<sup>1</sup>及びR<sup>3</sup>は、前記と同じものを示す。)

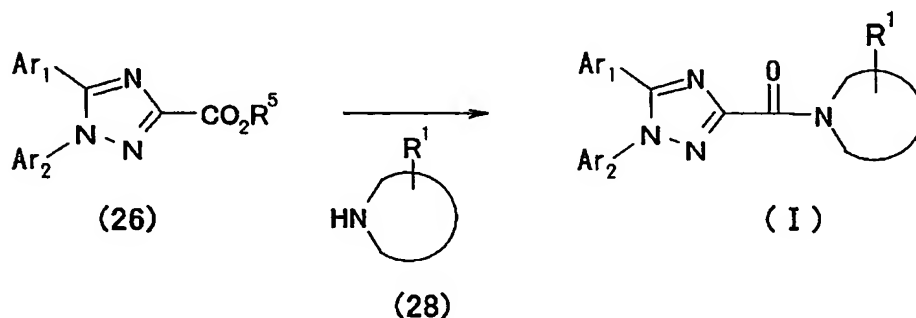
## 【0093】

オキサゾール体(4)とアミン体(28)を溶媒を用いずに加熱攪拌することにより、本発明化合物(I)を製造することができる。反応温度は、50～120℃が好ましい。アミン体(28)は、市販のものを用いてもよく、あるいは参考例に記載の方法又はそれに準じた方法により製造したものを用いてもよい。

前述の製造法により得られるトリアゾール化合物(26)をアミン体(28)と反応させることにより、本発明の化合物(I)を得ることができる。

## 【0094】

## 【化14】



## 【0095】

(上記式中、Ar<sub>1</sub>、Ar<sub>2</sub>、R<sup>1</sup>及びR<sup>5</sup>は前記と同じものを示す。)

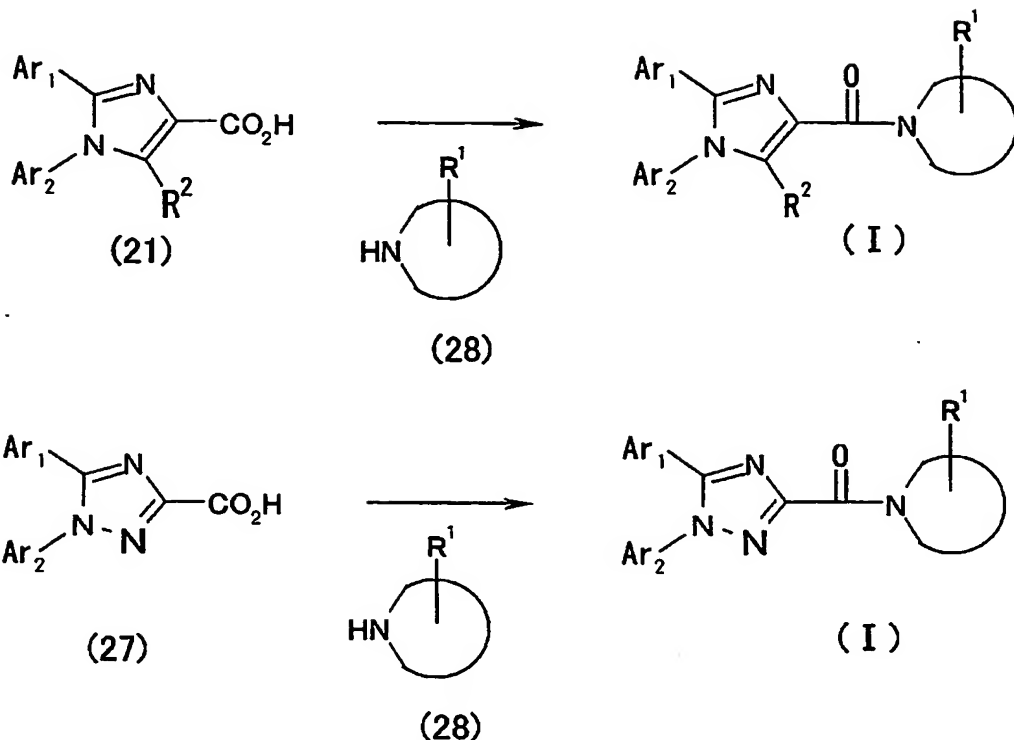
## 【0096】

トリアゾール化合物(26)とアミン体(28)を溶媒を用いずに加熱攪拌することにより、本発明化合物(I)を製造することができる。反応温度は、50～120℃が好ましい。アミン体(28)は、市販のものを用いてもよく、あるいは参考例に記載の方法又はそれに準じた方法により製造したものを用いてもよい。

また、イミダゾール体(21)又はトリアゾール体(27)とアミン体(28)を用いて、下記の方法により、本発明の化合物(I)を製造することも可能である。

## 【0097】

【化15】



【0098】

(式中、Ar<sub>1</sub>、Ar<sub>2</sub>、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、前記と同じものを示す。)

【0099】

イミダゾール体(21)又はトリアゾール体(27)とアミン体(28)を縮合することにより本発明のイミダゾール及びトリアゾール化合物(I)を製造することができる。

上記の縮合反応は、ペプチド合成法として一般的に用いられる方法を準用すればよい。一般的に用いられているペプチド合成法としては、例えば、アジド法、酸クロリド法、酸無水物法、DCC(ジシクロヘキシルカルボジイミド)法、活性エステル法、カルボジイミダゾール法、DCC/HOBT(1-ヒドロキシベンゾトリアゾール)法、水溶性カルボジイミドを使用する方法、ジエチルシアノホスフェートを使用する方法等を挙げることができる。これらの方法は、M. Bodanszky, Y. S. Klausner及びM. A. Ondetti著"Peptide Synthesis"(A Wiley-Interscience publication, New York, 1976年)、G. R. Pettit著"Synthetic Peptides"(Elsevier Scientific Publication Company, New York, 1976年)、日本化学会編"第4版実験化学講座22巻、有機合成IV"(丸善株式会社、1991年)等に記載されている。この縮合反応に用いる溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミド、ピリジン、クロロホルム、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル等の溶媒、あるいはこれらの混合溶媒を挙げることができる。反応温度は、-20~50℃が好ましく、-10~30℃がより好ましい。

なお、上記の縮合反応において、アミン体(28)が水酸基、アミノ基、カルボキシル基等の官能基を有する場合には、予めそれらの官能基を適当な保護基を用いて保護することが必要となることもある。水酸基の保護基としては、tert-ブチル基、ベンジル基等が挙げられ、アミノ基の保護基としては、トリフルオロアセチル基、tert-ブトキシカルボニル基、ベンジロキシカルボニル基等が挙げられる。官能基がカルボキシル基の場合には、メチルエステルやtert-ブチルエステルに誘導した後に縮合反応に用いればよい。これらの保護基はそれぞれの保護基に適った条件で切断することが可能である。

出証特2004-3045763

## 【0100】

また、有機化学の通常の知識に基づいて、上記の3種の方法により製造した本発明の化合物(I)にさらに修飾を加えることにより、本発明の別の化合物(I)に導くことができる。

## 【0101】

本発明の化合物(I)、その塩もしくは溶媒和物、又はその塩の溶媒和物は、強力な抗血小板作用を有し、高シェアストレス誘発の血栓症モデルでも有効性を示した。したがって、本発明の化合物(I)、その塩もしくは溶媒和物、又はその塩の溶媒和物は、心筋梗塞、狭心症(慢性安定狭心症、不安定狭心症等)、虚血性脳血管障害(一過性脳虚血発作(TIA)、脳梗塞等)、末梢血管障害、人工血管置換後閉塞、冠動脈インターベンション(冠動脈バイパス術(CAGB)、経皮経管冠動脈形成術(PTCA)、ステント留置等)後の血栓性閉塞、糖尿病網膜症・腎症、心人工弁置換時閉塞など、血栓・塞栓を原因とする虚血性疾患の予防及び/又は治療薬として有用である。あるいは、例えば血管手術や血液体外循環等に伴う血栓・塞栓の予防及び/又は治療剤として有用である。

## 【0102】

本発明の化合物(I)、その塩もしくは溶媒和物、又はその塩の溶媒和物を医薬として使用する場合、投与量は患者の年齢、性別、症状等により異なるが、成人1人当たりの1日量は、0.1mg~1gが好ましく、0.5mg~500mgがより好ましい。この場合、1日量を数回に分けて投与することも可能であり、必要な場合には上記の1日量を超えて投薬することも可能である。

## 【0103】

本発明の化合物(I)、その塩又はその溶媒和物を含有する医薬は、必要に応じた投与法及び剤形により使用可能であり、その製剤は通常用いられている各種製剤の調製法にて、必要に応じて薬学的に許容される担体を配合して、投与法に合致した剤形を選択すればよく、投与法及び剤形は特に限定されるものではない。

経口用製剤としては、例えば、錠剤、散剤、顆粒剤、丸剤、カプセル剤等の固形製剤の他に、液剤、シロップ剤、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤等の液体製剤を挙げることができる。

注射剤としては、化合物(I)、その塩もしくは溶媒和物、又はその塩の溶媒和物を溶解して容器に充填してもよく、またそれを凍結乾燥等によって固形として用時調製の製剤としてもよい。

これらの製剤を調製する場合には、製剤学上許容される添加物、例えば結合剤、崩壊剤、溶解促進剤、滑沢剤、充填剤、賦形剤等を必要に応じて選択して用いることができる。

## 【0104】

以下に、本発明中の具体的な化合物の製造法を示すとともに、それらの化合物がCOX-1及びCOX-2を阻害することなく強力な血小板凝集抑制作用を示すことを具体的な試験で示す。

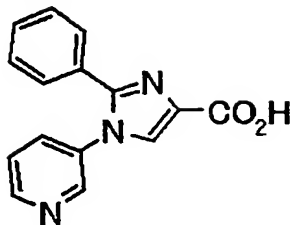
## 【実施例】

## 【0105】

【参考例1】 2-フェニル-1-(3-ピリジル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

## 【0106】

## 【化16】



## 【0107】

## 1) N-(3-ピリジル) ベンズアミジン

室温で、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド(17.5g)のテトラヒドロフラン(100ml)溶液に、3-アミノピリジン(8.55g)のテトラヒドロフラン(40ml)溶液を20分間で滴下後、20分間攪拌した。反応液にベンズニトリル(9.84g)のテトラヒドロフラン(50ml)溶液を20分間で滴下後、3時間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣に水とテトラヒドロフランを加え析出した結晶を濾取し、ヘキサノージエチルエーテル(7:3)混合溶媒で洗浄後、乾燥しベンズアミジン体(14.0g, 74.1%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 6.57 (2H, br s), 7.23-7.45 (5H, m), 7.96-8.17 (4H, m).

MS (FAB)  $m/z$ : 198 (M+H) $^+$ .

## 2) 2-フェニル-1-(3-ピリジル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

上記ベンズアミジン体(3.94g)のエタノール(80ml)溶液に、プロモピルビン酸エチル(8.67g)と炭酸カリウム(2.76g)を加え3時間加熱還流した。空冷後、反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣を酢酸(80ml)に溶解し3時間加熱還流した。空冷後、反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣に酢酸エチルと水を加え分液した。さらに、水層をクロロホルムで抽出し、合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサノー酢酸エチル)で精製し2-フェニル-1-(3-ピリジル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル(1.20g, 20.5%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz, CDCl $_3$ )  $\delta$ : 1.42 (3H, t,  $J=7.07\text{Hz}$ ), 4.44 (2H, q,  $J=7.07\text{Hz}$ ), 7.28-7.41 (6H, m), 7.52-7.56 (1H, m), 7.86 (1H, s), 8.58 (1H, d,  $J=2.57\text{Hz}$ ), 8.68 (2H, dd,  $J=4.77, 2.57$ ).

MS (FAB)  $m/z$ : 294 (M+H) $^+$ .

## 3) 表題化合物

上記2-フェニル-1-(3-ピリジル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル(1.0g)のエタノール(20ml)溶液に、室温で2規定水酸化ナトリウム水溶液(17.0ml)を加え3時間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣に6規定塩酸水溶液を加え酸性とし、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し表題化合物(0.636g, 70.3%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.30-7.38 (5H, m), 7.49-7.54 (1H, m), 7.80-7.85 (1H, m), 8.23 (1H, s), 8.57 (1H, d,  $J=2.39\text{Hz}$ ), 8.64 (1H, dd,  $J=4.77, 1.47\text{Hz}$ ).

MS (FAB)  $m/z$ : 266 (M+H) $^+$ .

## 【0108】

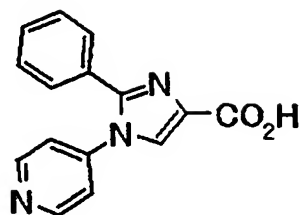
【参考例2】 2-フェニル-1-(4-ピリジル)-1H-イミダゾール-4-カルボン



酸

【0109】

【化17】



【0110】

1) N-(4-ピリジル) ベンズアミジン

4-アミノピリジン (17.1 g) を用いて、参考例 1 の 1) と同様の方法で N-(4-ピリジル) ベンズアミジン (15.9 g, 42.1%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 6.67 (2H, br s), 6.79 (2H, d,  $J=5.51$  Hz), 7.40-7.48 (3H, m), 7.90 (2H, m), 8.34 (2H, d,  $J=6.06$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$ : 198 ( $M+H$ ) $^+$ .

2) 2-フェニル-1-(4-ピリジル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

上記 N-(4-ピリジル) ベンズアミジン (15.0 g) とプロモピルビン酸エチル (33.0 g) とを用いて参考例 1 の 2) と同様の方法で 2-フェニル-1-(4-ピリジル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル (1.30 g, 5.8%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.42 (3H, t,  $J=7.07$  Hz), 4.44 (2H, q,  $J=7.07$  Hz), 7.15 (2H, dd,  $J=4.59, 1.65$  Hz), 7.29-7.43 (5H, m), 7.89 (1H, s), 8.68 (2H, dd,  $J=4.59, 1.65$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$ : 294 ( $M+H$ ) $^+$ .

3) 表題化合物

上記 2-フェニル-1-(4-ピリジル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル (1.0 g) を用いて、参考例 1 の 3) と同様の方法で表題化合物 (0.377 g, 41.7%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.32-7.41 (7H, m), 8.26 (1H, s), 8.65 (2H, dd,  $J=5.09, 1.47$  Hz).

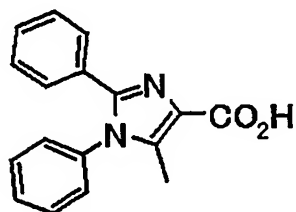
MS (FAB)  $m/z$ : 266 ( $M+H$ ) $^+$ .

【0111】

【参考例 3】 5-メチル-1, 2-ジフェニル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

【0112】

【化18】



【0113】

## 1) N-tert-ブトキシカルボニル-L-スレオニンメチルエステル

N-tert-ブトキシカルボニル-L-スレオニン (50.0 g) のアセトン (250 ml) 溶液に炭酸カリウム (34.7 g) と硫酸ジメチル (29.3 g) を加え1時間加熱還流した。空冷後、固体を濾別し、濾液溶媒を減圧下留去しL-スレオニンメチルエステル体 (54.6 g, 100%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.26 (3H, d,  $J=6.42$  Hz), 1.46 (9H, s), 2.02 (1H, d,  $J=5.14$  Hz), 3.78 (3H, s), 4.28 (1H, m), 5.29 (1H, m). MS (FAB)  $m/z$ : 234 ( $M+H$ ) $^+$ .

## 2) 2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-メタンスルホニルオキシブタン酸メチルエステル

上記L-スレオニンメチルエステル体 (54.5 g) の塩化メチレン (400 ml) 溶液に氷冷下、N,N-ジイソプロピルアミン (54.4 g) を加えた後、塩化メタンスルホニル (48.2 g) の塩化メチレン (100 ml) 溶液を滴下し、1時間攪拌後、室温で1時間攪拌した。反応液に水と塩化メチレンを加え分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサノン酢酸エチル) で精製し3-メタンスルホニルオキシブタン酸メチルエステル体 (66.3 g, 91.0%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.47 (9H, s), 1.50 (3H, d,  $J=6.42$  Hz), 2.98 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.49-4.52 (1H, m), 5.22-5.29 (1H, m).

MS (FAB)  $m/z$ : 312 ( $M+H$ ) $^+$ .

## 3) 2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-ブテン酸メチルエステル

上記3-メタンスルホニルオキシブタン酸メチルエステル体 (64.0 g) のメタノール (1000 ml) 溶液に氷冷下、0.1規定水酸化カリウム水溶液 (2.26 l) を加え1時間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣に酢酸エチルと水を加え分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し、2-ブテン酸メチルエステル体 (38.1 g, 85.9%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.47 (9H, s), 1.81 (3H, dd,  $J=7.16, 0.55$  Hz), 3.77 (3H, s), 6.68 (1H, q,  $J=7.16$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$ : 216 ( $M+H$ ) $^+$ .

## 3) 3-ブロモ-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-ブテン酸メチルエステル

上記2-ブテン酸メチルエステル体 (38.0 g) のクロロホルム (950 ml) 溶液に、氷冷下N-ブロモスクシンイミド (31.4 g) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に氷冷下、トリエチルアミン (17.9 g) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に水とクロロホルムを加え分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し、3-ブロモ-2-ブテン酸メチルエステル体 (51.9 g, 99.7%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.46 (9H, s), 2.40と2.52 (1/2 x 3H, each s), 3.82と3.83 (1/2 x 3H, each s).

MS (FAB)  $m/z$ : 294 ( $M+H$ ) $^+$ .

## 4) 3-ブロモ-2-オキシブタン酸メチルエステル

上記3-ブロモ-2-ブテン酸メチルエステル体 (51.7 g) のクロロホルム (200 ml) 溶液に、氷冷下、95%トリフルオロ酢酸水溶液 (200 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水とクロロホルムを加え分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し3-ブロモ-2-オ

キソブタン酸メチルエステル (32.9 g, 96.0%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.82 (3H, d,  $J=6.79\text{ Hz}$ ), 3.94 (3H, s), 5.18 (1H, q,  $J=6.79\text{ Hz}$ ).

5) 5-メチル-1, 2-ジフェニル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル

N-フェニルベンズアミジン (1.00 g) と上記3-ブロモ-2-オキソブタン酸メチルエステル (7.95 g) とを用いて、参考例1の2) と同様の方法で5-メチル-1, 2-ジフェニル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル (0.535 g, 35.9%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.42 (3H, s), 3.96 (3H, s), 7.17-7.24 (5H, m), 7.34-7.37 (2H, m), 7.47-7.49 (3H, m).

MS (FAB)  $m/z$ : 293 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

6) 表題化合物

上記5-メチル-1, 2-ジフェニル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル (0.50 g) のメタノール (10 ml) 溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液 (8.56 ml) を加え室温で7時間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し残渣に6規定塩酸水溶液を加え酸性とし、クロロホルムを加え分液した。さらに、水層をテトラヒドロフランで抽出し、有機層を合わせ無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し表題化合物 (0.423 g, 88.9%) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.44 (3H, s), 7.33-7.56 (10H, m).

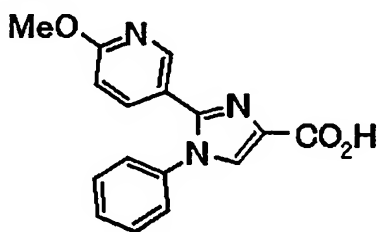
MS (FAB)  $m/z$ : 279 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

【0114】

[参考例4] 2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-フェニル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

【0115】

【化19】



【0116】

1) 5-ブロモ-2-メトキシピリジン

2, 5-ジブロモピリジン (50.0 g) のメタノール (100 ml) 溶液に、ナトリウムメトキシド (55.2 g) を加え17時間加熱還流した。空冷後、生成した塩を濾別し、濾液溶媒を減圧下留去し得られた残渣に5%炭酸水素ナトリウム水溶液とジエチルエーテルを加え分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し5-ブロモ-2-メトキシピリジン (31.2 g, 78.6%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.91 (3H, s), 6.66 (1H, d,  $J=8.81\text{ Hz}$ ), 7.63 (1H, dd,  $J=8.81, 2.39\text{ Hz}$ ), 8.20 (1H, d,  $J=2.39\text{ Hz}$ ).

2) 6-メトキシニコチンニトリル

上記5-ブロモ-2-メトキシピリジン (31.0 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (600 ml) 溶液にシアン化銅 (24.6 g) を加え120℃で19時間、さらに1

40℃で22時間攪拌した。空冷後、反応液を濾過し濾液に水と塩化メチレンを加え分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣にN, N-ジメチルホルムアミドが残存していたため、水と酢酸エチルを加えて再度分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル）で精製し6-メトキシニコチノニトリル（12.5g, 56.5%）を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.00 (3H, s), 6.82 (1H, d,  $J=8.81\text{Hz}$ ), 7.77 (1H, dd,  $J=8.81, 2.39\text{Hz}$ ), 8.49 (1H, d,  $J=2.39\text{Hz}$ ).

### 3) 6-メトキシ-N-フェニルニコチンアミジン

ナトリウムビス（トリメチルシリル）アミド（10.4g）のテトラヒドロフラン（100ml）溶液に、窒素雰囲気下でアニリン（5.29g）のテトラヒドロフラン（20ml）溶液を10分間で滴下し、20分間攪拌した。反応液に上記6-メトキシニコチノニトリル（8.00g）のテトラヒドロフラン（20ml）溶液を10分間で滴下し、室温で15時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、結晶をヘキサン-ジエチルエーテルで洗浄後、乾燥し6-メトキシ-N-フェニルニコチンアミジン（6.79g）を得た。さらに、濾液にヘキサンを加えて、析出した結晶を濾取しヘキサン-ジエチルエーテルで洗浄後、乾燥し6-メトキシ-N-フェニルニコチンアミジン（4.95g）を得、先に得られた分と合わせ6-メトキシ-N-フェニルニコチンアミジン11.7g（88.6%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.99 (3H, s), 6.81 (1H, d,  $J=8.72\text{Hz}$ ), 6.96-7.10 (3H, m), 7.43-7.39 (2H, m), 8.18 (1H, dd,  $J=8.72, 2.39\text{Hz}$ ), 8.61 (1H, d,  $J=2.39\text{Hz}$ ).

MS (FAB)  $m/z$ : 228 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

### 4) 2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-フェニル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

上記6-メトキシ-N-フェニルニコチンアミジン（6.50g）のエタノール（100ml）溶液に、プロモピルビン酸エチル（12.4g）と炭酸カリウム（3.95g）を加え3時間加熱還流した。さらに反応液に、プロモピルビン酸エチル（12.4g）と炭酸カリウム（3.95g）を加えて4時間加熱還流した。空冷後、不溶物を濾別し、濾液溶媒を減圧下留去し得られた残渣に酢酸（100ml）を加え1時間加熱還流した。空冷後、反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル）で精製し2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-フェニル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル（0.833g, 9.0%）を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.41 (3H, t,  $J=7.16\text{Hz}$ ), 3.90 (3H, s), 4.43 (2H, q,  $J=7.16\text{Hz}$ ), 6.67 (1H, d,  $J=8.75\text{Hz}$ ), 7.22-7.27 (2H, m), 7.45-7.47 (3H, m), 7.73 (1H, dd,  $J=8.75, 2.39\text{Hz}$ ), 7.83 (1H, s), 8.11 (1H, d,  $J=2.39\text{Hz}$ ).

MS (FAB)  $m/z$ : 324 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

### 5) 表題化合物

上記2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-フェニル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル（0.80g）のエタノール（15ml）溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液（12.4ml）を加え室温で4時間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣に水と酢酸エチルを加え分液した。水層を6規定塩酸水溶液で酸性とし、クロロホルムを加えて抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し表題化合物（0.345g, 47.3%）をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.91 (3H, s), 6.68 (1H, d,  $J=8.63\text{ Hz}$ ), 7.47-7.52 (3H, m), 7.69 (1H, dd,  $J=8.63, 2.39\text{ Hz}$ ), 7.90 (1H, s), 8.13 (1H, d,  $J=2.39\text{ Hz}$ ).

MS (FAB)  $m/z$ : 296 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

【0117】

【参考例5】2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-フェニル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸の別法合成

1) 2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-フェニル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

上記参考例4の3)の6-メトキシ-N-フェニルニコチンアミジン(9.0g)のテトラヒドロフラン(180ml)溶液に、プロモピルビン酸エチル(12.9g)を加え室温で20分間攪拌後、2時間加熱還流した。空冷後、反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)で精製し2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-フェニル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル(4.45g, 34.8%)を固体として得た。

2) 表題化合物

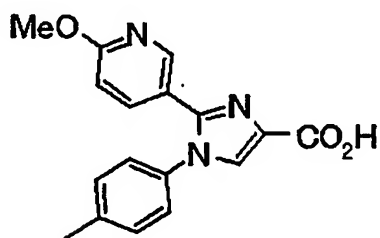
上記2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-フェニル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル(4.40g)のエタノール(80ml)溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液(68.0ml)を加えて室温で3.5時間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣に6規定塩酸水溶液を加え酸性とし、クロロホルムにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し表題化合物(3.82g, 95.1%)を固体として得た。

【0118】

【参考例6】2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-(4-メチルフェニル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

【0119】

【化20】



【0120】

1) 6-メトキシ-N-(4-メチルフェニル)ニコチンアミジン

p-トルイジン(6.09g)と参考例4の2)の6-メトキシニコチノニトリル(8.00g)とを用いて、参考例4の3)と同様の方法でニコチンアミジン体(9.15g, 63.5%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.34 (3H, s), 3.99 (3H, s), 6.80 (1H, d,  $J=8.63\text{ Hz}$ ), 6.86-6.91 (2H, m), 7.15-7.20 (2H, m), 8.17 (1H, dd,  $J=8.63, 2.39\text{ Hz}$ ), 8.60 (1H, d,  $J=2.39\text{ Hz}$ ).

MS (FAB)  $m/z$ : 242 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

2) 2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-(4-メチルフェニル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

上記ニコチンアミジン体(4.38g)とプロモピルビン酸エチル(15.7g)とを用いて、参考例4の4)と同様の方法で2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-(4-

ーメチルフェニル) - 1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル (1.43 g, 23.3%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.41 (3H, t,  $J=7.07\text{ Hz}$ ), 2.41 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.43 (2H, q,  $J=7.07\text{ Hz}$ ), 6.67 (1H, d,  $J=8.63\text{ Hz}$ ), 7.08-7.12 (2H, m), 7.24 (2H, d,  $J=8.08\text{ Hz}$ ), 7.76 (1H, dd,  $J=8.08, 2.57\text{ Hz}$ ), 7.79 (1H, s), 8.10 (1H, d,  $J=2.57\text{ Hz}$ ).

FAB-MS (FAB)  $m/z$ : 338 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

### 3) 表題化合物

上記2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-(4-メチルフェニル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル (1.40 g) を用いて、参考例4の5)と同様の方法で表題化合物 (0.815 g, 63.5%) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.42 (3H, s), 3.92 (3H, s), 6.69 (1H, d,  $J=8.63\text{ Hz}$ ), 7.12-7.27 (4H, m), 7.73 (1H, dd,  $J=8.63, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.86 (1H, s), 8.13 (1H, d,  $J=2.57\text{ Hz}$ ).

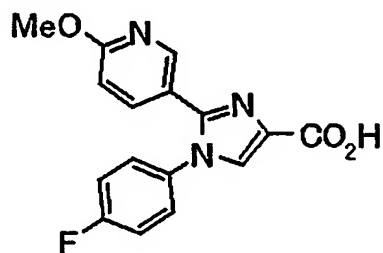
MS (FAB)  $m/z$ : 310 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

【0121】

【参考例7】 1-(4-フルオロフェニル)-2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

【0122】

【化21】



【0123】

1) N-(4-フルオロフェニル)-6-メトキシニコチンアミジン

p-フルオロアニリン (6.64 g) と参考例4の2)の6-メトキシニコチノニトリル (8.00 g) とを用いて、参考例4の3)と同様の方法でN-(4-フルオロフェニル)-6-メトキシニコチンアミジン (10.7 g, 73.5%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.99 (3H, s), 6.81 (1H, d,  $J=8.63\text{ Hz}$ ), 6.90-6.95 (2H, m), 7.04-7.12 (2H, m), 8.15 (1H, dd,  $J=8.63, 2.39\text{ Hz}$ ), 8.60 (1H, d,  $J=2.39\text{ Hz}$ ).

MS (FAB)  $m/z$ : 246 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

2) 1-(4-フルオロフェニル)-2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

(A法) 上記N-(4-フルオロフェニル)-6-メトキシニコチンアミジン (6.50 g) とプロモピルビン酸エチル (23.0 g) とを用いて、参考例4の4)と同様の方法で1-(4-フルオロフェニル)-2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル (1.58 g, 17.5%) をアモルファスとして得た。

(B法) 上記N-(4-フルオロフェニル)-6-メトキシニコチンアミジン (10.6 g) のテトラヒドロフラン (210 ml) 溶液にプロモピルビン酸エチル (7.23 ml) を加え、2時間加熱還流した。空冷後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とクロ

ロホルムを加え分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル）で精製し1-（4-フルオロフェニル）-2-（6-メトキシ-3-ピリジル）-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル（6.90 g, 46.8%）を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.41 (3H, t,  $J=7.07\text{ Hz}$ ), 3.91 (3H, s), 4.43 (2H, q,  $J=7.07\text{ Hz}$ ), 6.68 (1H, dd,  $J=8.63, 0.73\text{ Hz}$ ), 7.12-7.18 (2H, m), 7.21-7.26 (2H, m), 7.74 (1H, dd,  $J=8.63, 2.39\text{ Hz}$ ), 7.80 (1H, s), 8.07 (1H, dd,  $J=2.39, 0.73\text{ Hz}$ ).

MS (FAB)  $m/z$ : 342 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

### 3) 表題化合物

上記1-（4-フルオロフェニル）-2-（6-メトキシ-3-ピリジル）-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル（6.85 g）を用いて、参考例4の5）と同様の方法で表題化合物（5.71 g, 90.7%）をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.92 (3H, s), 6.70 (1H, d,  $J=8.63\text{ Hz}$ ), 7.14-7.20 (2H, m), 7.24-7.29 (2H, m), 7.72 (1H, dd,  $J=8.63, 2.48\text{ Hz}$ ), 7.87 (1H, s), 8.10 (1H, d,  $J=1.84\text{ Hz}$ ).

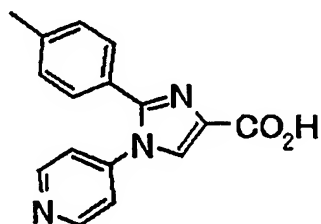
MS (FAB)  $m/z$ : 314 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

【0124】

【参考例8】 2-（4-メチルフェニル）-1-（4-ピリジル）-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

【0125】

【化22】



【0126】

1) 4-メチル-N-（4-ピリジル）ベンズアミジン

4-アミノピリジン（17.1 g）とp-トルニトリル（22.4 g）とを用いて、参考例4の3）と同様の方法で4-メチル-N-（4-ピリジル）ベンズアミジン（27.4 g, 70.9%）を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.41 (3H, s), 4.98 (2H, br s), 6.90 (2H, d,  $J=3.85\text{ Hz}$ ), 7.26 (2H, d,  $J=6.97\text{ Hz}$ ), 7.76 (2H, d,  $J=6.97\text{ Hz}$ ), 8.47 (2H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 212 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

2) 2-（4-メチルフェニル）-1-（4-ピリジル）-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

上記4-メチル-N-（4-ピリジル）ベンズアミジン（20.0 g）とプロモピルビン酸エチル（41.0 g）とを用いて、参考例4の4）と同様の方法で2-（4-メチルフェニル）-1-（4-ピリジル）-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル（0.717 g, 2.5%）をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.41 (3H, t,  $J=7.07\text{ Hz}$ ), 2.35 (3H, s), 4.44 (2H, q,  $J=7.07\text{ Hz}$ ), 7.10-7.1

6 (4 H, m), 7. 27-7. 30 (2 H, m), 7. 87 (1 H, s), 8. 67 (2 H, dd,  $J=4.59, 1.65$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$ : 308 (M+H)<sup>+</sup>.

### 3) 表題化合物

上記 2-(4-メチルフェニル)-1-(4-ピリジル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル (0.600 g) を用いて、参考例 4 の 5) と同様の方法で表題化合物 (0.350 g, 64.3%) を固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 2.40 (3 H, s), 7.31 (2 H, d,  $J=8.08$  Hz), 7.39 (2 H, d,  $J=8.26$  Hz), 7.75 (2 H, dd,  $J=5.05, 1.56$  Hz), 8.51 (1 H, s), 8.83 (2 H, d,  $J=6.79$  Hz).

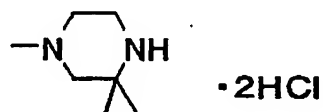
MS (FAB)  $m/z$ : 280 (M+H)<sup>+</sup>.

【0127】

【参考例 9】 1, 3, 3-トリメチルピペラジン塩酸塩

【0128】

【化 23】



【0129】

1) [N-(N'-(2-ベンジルオキシカルボニル)アミノ-2-メチルプロピオニル)-N-メチルアミノ]酢酸エチルエステル

N-(2-ベンジルオキシカルボニル)アミノ-2-メチルプロピオン酸 (10.0 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (200 ml) 溶液に、室温でサルコシンエチルエステル塩酸塩 (7.77 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (6.83 g)、トリエチルアミン (7.08 ml)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (9.70 g) を加え 20 時間攪拌した。反応液に 1 規定塩酸水溶液と酢酸エチルを加え分液した。有機層を飽和食塩水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し [N-(N'-(2-ベンジルオキシカルボニル)アミノ-2-メチルプロピオニル)-N-メチルアミノ]酢酸エチルエステル (13.1 g, 92.3%) を油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.26 (3 H, t,  $J=7.16$  Hz), 1.65 (6 H, s), 3.16 (3 H, br s), 4.08 (1 H, br s), 4.18 (2 H, q,  $J=7.16$  Hz), 5.09 (2 H, s), 5.55 (1 H, br s), 7.30-7.38 (5 H, m).

MS (FAB)  $m/z$ : 337 (M+H)<sup>+</sup>.

2) 1, 3, 3-トリメチルピペラジン-2, 5-ジオン

上記 [N-(N'-(2-ベンジルオキシカルボニル)アミノ-2-メチルプロピオニル)-N-メチルアミノ]酢酸エチルエステル (12.0 g) のエタノール (120 ml) 溶液に、5%パラジウム-炭素 (wet, 6.0 g) を加え水素雰囲気下で 6 時間攪拌した。反応液より触媒を濾去後、濾液溶媒を減圧下留去し 1, 3, 3-トリメチルピペラジン-2, 5-ジオン (5.16 g, 92.5%) をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.50 (6 H, s), 2.99 (3 H, s), 4.00 (2 H, s), 6.95 (1 H, br s).

MS (FAB)  $m/z$ : 157 (M+H)<sup>+</sup>.

### 3) 表題化合物

1M ボラン-テトラヒドロフラン錯体のテトラヒドロフラン溶液 (7.25 ml) に窒



素雰囲気氷冷下で、上記 1, 3, 3-トリメチルピペラジン-2, 5-ジオン (0.40 g) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液を 10 分間で滴下後、12 時間加熱還流した。氷冷下、反応液にメタノール (1 ml) と 4 規定塩酸-ジオキサン溶液 (2 ml) を加え 1 時間加熱還流した。空冷後、析出した結晶を濾取し、表題化合物 (0.529 g, 100%) を得た。

[参考 NMR データ: 1, 3, 3-トリメチルピペラジンとして]

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.53 (6H, s), 2.30 (3H, s), 2.42 (2H, s), 2.66 (2H, t,  $J=5.14\text{ Hz}$ ), 3.20 (2H, t,  $J=5.14\text{ Hz}$ ).]

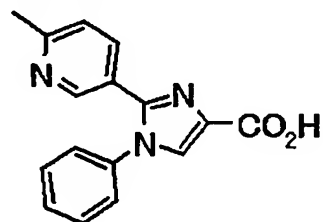
MS (FAB)  $m/z$ : 129 ( $M+H$ ) $^+$ .

【0130】

[参考例 10] 2-(6-メチル-3-ピリジル)-1-フェニル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

【0131】

【化 24】



【0132】

1) 6-メチルニコチンアミド

6-メチルニコチン酸 (5.0 g) と 28% アンモニア水 (7.4 ml) とを用いて、参考例 9 の 1) と同様の方法で 6-メチルニコチンアミド (1.98 g, 40%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.58 (3H, s), 3.32 (2H, br s), 7.39 (1H, d,  $J=8.26\text{ Hz}$ ), 8.16 (1H, d,  $J=8.26\text{ Hz}$ ), 8.88 (3H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 137 ( $M+H$ ) $^+$ .

2) 6-メチルニコチノニトリル

上記 6-メチルニコチンアミド (1.6 g) のベンゼン (50 ml) 溶液に、オキシ塩化リン (10.9 ml) を加え 2 時間加熱還流した。空冷後、反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、及びクロロホルムを加え分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し 6-メチルニコチノニトリル (1.15 g, 83%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.65 (3H, s), 7.30 (1H, d,  $J=8.07\text{ Hz}$ ), 7.85 (1H, dd,  $J=8.07, 2.20\text{ Hz}$ ), 8.78 (1H, d,  $J=2.02\text{ Hz}$ ).

3) 6-メチル-N-フェニルニコチンアミジン

35% ナトリウムビス (トリメチルシリル) アミドのテトラヒドロフランとクメン (3:1) 混合溶液 (26.6 ml) に、テトラヒドロフラン (50 ml) を加え、室温で、アニリン (5.0 g) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液を滴下し 30 分間攪拌した。反応液に 6-メチルニコチノニトリル (6.0 g) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液を滴下し 17 時間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣に水を加え 5 分間攪拌した。析出結晶を濾取後乾燥し 6-メチル-N-フェニルニコチンアミジン (2.85 g, 28%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 2.62 (3H, s), 6.98 (2H, d,  $J=7.34\text{ Hz}$ ), 7.05-7.11 (1H, m), 7.25-7.35 (1H

, m), 7.37 (2H, t,  $J=7.71$  Hz), 8.14 (1H, dd,  $J=8.07, 2.20$  Hz), 8.94 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 212 (M+H)<sup>+</sup>.

4) 2-(6-メチル-3-ピリジル)-1-フェニル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

上記6-メチル-N-フェニルニコチンアミジン (3.0 g) とプロモピルビン酸エチル (9.23 g) とを用いて、参考例1の2)と同様の方法で2-(6-メチル-3-ピリジル)-1-フェニル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル (389 mg, 9.5%) をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.41 (3H, t,  $J=7.16$  Hz), 2.53 (3H, s), 4.44 (2H, q,  $J=7.16$  Hz), 7.09 (1H, d,  $J=8.07$  Hz), 7.22-7.26 (2H, m), 7.44-7.47 (3H, m), 7.74 (1H, dd,  $J=8.07, 2.20$  Hz), 7.85 (1H, s), 8.42 (1H, d,  $J=2.20$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$ : 308 (M+H)<sup>+</sup>.

5) 表題化合物

上記2-(6-メチル-3-ピリジル)-1-フェニル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル (0.30 g) を用いて、参考例1の3)と同様の方法で表題化合物 (0.150 g, 54.8%) をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 2.58 (3H, s), 7.13 (1H, d,  $J=8.26$  Hz), 7.24-7.29 (2H, m), 7.45-7.48 (3H, m), 7.74-7.78 (1H, m), 7.92 (1H, s), 8.55 (1H, d,  $J=1.84$  Hz).

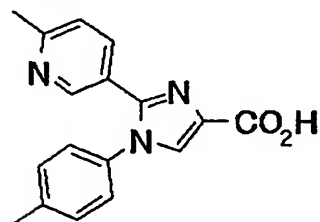
MS (FAB)  $m/z$ : 280 (M+H)<sup>+</sup>.

【0133】

【参考例11】 1-(4-メチルフェニル)-2-(6-メチル-3-ピリジル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

【0134】

【化25】



【0135】

1) 6-メチル-N-p-トリルニコチンアミジン

p-トリルイジン (6.9 g) と参考例10の2)の6-メチルニコチノニトリル (8.0 g) とを用いて、参考例10の3)と同様の方法で6-メチル-N-p-トリルニコチンアミジン (13.5 g, 88.5%) を固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.34 (3H, s), 2.62 (3H, s), 6.88 (2H, d,  $J=7.89$  Hz), 7.16-7.26 (4H, m), 8.14 (1H, d,  $J=6.42$  Hz), 8.92 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 226 (M+H)<sup>+</sup>.

2) 1-(4-メチルフェニル)-2-(6-メチル-3-ピリジル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

上記6-メチル-N-p-トリルニコチンアミジン (1.50 g) とプロモピルビン酸エチルとを用いて、参考例1の2)と同様の方法で1-(4-メチルフェニル)-2-(6-メチル-3-ピリジル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル (1

21 g, 56.6%) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.41 (3H, t,  $J=7.16\text{ Hz}$ ), 2.41 (3H, s), 2.53 (1H, s), 4.44 (2H, q,  $J=7.16\text{ Hz}$ ), 7.08–7.12 (3H, m), 7.22–7.26 (2H, m), 7.79 (1H, dd,  $J=8.07, 2.20\text{ Hz}$ ), 7.81 (1H, s), 8.40 (1H, d,  $J=2.20\text{ Hz}$ ).

MS (FAB)  $m/z$ : 322 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

### 3) 表題化合物

上記1-(4-メチルフェニル)-2-(6-メチル-3-ピリジル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル (3.5 g) を用いて、参考例1の3)と同様の方法で表題化合物 (1.7 g, 58.7%) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 2.41 (3H, s), 2.56 (3H, s), 7.10–7.14 (3H, m), 7.23–7.27 (2H, m), 7.75 (1H, dd,  $J=8.07, 2.20\text{ Hz}$ ), 7.88 (1H, s), 8.51 (1H, d,  $J=8.07, 2.20\text{ Hz}$ ).

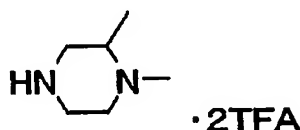
MS (FAB)  $m/z$ : 294 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

【0136】

[参考例12] 1, 2-ジメチルピペラジントリフルオロ酢酸塩

【0137】

【化26】



【0138】

1) 3-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

2-メチルピペラジン (10.0 g) のメタノール (200 ml) 溶液に、室温でジ-tert-ブチルジカルボナート (21.7 g) を加え24時間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) で精製し3-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (19.3 g, 96.5%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.04 (3H, d,  $J=6.24\text{ Hz}$ ), 1.46 (9H, s), 2.39 (1H, br s), 2.70–2.77 (3H, m), 2.94 (1H, br s), 3.93 (2H, br s).

MS (FAB)  $m/z$ : 201 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

2) 3, 4-ジメチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

上記3-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (2.0 g) の塩化メチレン (40 ml) 溶液に、室温で36%ホルマリン液 (833  $\mu\text{l}$ ) とトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (3.18 g) を加え、3時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分液した。有機層を食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し3, 4-ジメチルピペラジン体 (1.95 g, 91%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.05 (3H, d,  $J=6.24\text{ Hz}$ ), 1.49 (9H, s), 1.96–2.05 (2H, m), 2.11–2.24 (1H, m), 2.28 (3H, s), 2.72 (1H, d,  $J=11.75\text{ Hz}$ ), 3.00 (1H, t,  $J=11.20\text{ Hz}$ ), 3.81 (2H, br s).

MS (FAB)  $m/z$ : 215 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

### 3) 表題化合物

上記3, 4-ジメチルピペラジン体 (1.7 g) のトリフルオロ酢酸 (10 ml) 溶液を室温で3時間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し表題化合物 (3.5 g, 100%) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.36 (3H, d,  $J=6.24\text{ Hz}$ ), 2.90 (3H, s), 3.13-3.74 (7H, m).

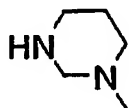
MS (FAB)  $m/z$ : 115 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

【0139】

[参考例13] 1-メチルヘキサヒドロピリミジン

【0140】

【化27】



【0141】

36%ホルマリン液 (14.2 ml) のトルエン (20 ml) 溶液に、0℃冷却下、N-メチル-1, 3-ジアミノプロパン (15.0 g) のトルエン (20 ml) 溶液を滴下し、ディーン-スタークを用いて3時間加熱還流した。空冷後、反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣を蒸留 (沸点98℃/2 mmHg) で精製し (1.9 g, 11.2%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.66 (2H, t,  $J=5.69\text{ Hz}$ ), 2.20 (3H, s), 2.43 (3H, br s), 2.57 (2H, br s), 3.14 (2H, br s).

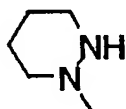
MS (FAB)  $m/z$ : 101 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

【0142】

[参考例14] 1-メチルヘキサヒドロピリダジン

【0143】

【化28】



【0144】

1) ベンジルエチルヒドラジン-1, 2-ジカルボキシラート

エチルカルバザート (50.0 g) の塩化メチレン (400 ml) 溶液に、0℃冷却下トリエチルアミン (100 ml) とクロロギ酸ベンジル (103 ml) を加え、室温で18時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とクロロホルムを加え分液した。有機層を食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製しベンジルエチルヒドラジン-1, 2-ジカルボキシラート (31.7 g, 27.7%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.25 (3H, t,  $J=7.16\text{ Hz}$ ), 4.12 (2H, q,  $J=7.16\text{ Hz}$ ), 5.16 (2H, s), 7.28-7.36 (5H, m).

2) ベンジルエチルアゾ-1, 2-ジカルボキシラート

上記ベンジルエチルヒドラジン-1, 2-ジカルボキシラート (31.0 g) の酢酸エチル (150 ml) 溶液に、室温で次亜塩素酸tert-ブチル (19.1 ml) を加え

3 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸ナトリウム水溶液と水を加え分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去しアゾ体 (28.7 g, 93.4%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.39 (3H, t,  $J=7.16\text{ Hz}$ ), 4.46 (2H, q,  $J=7.16\text{ Hz}$ ), 5.41 (2H, s), 7.30–7.53 (5H, m).

3) 3, 6-ジヒドロピリダジン-1, 2-ジカルボン酸 1-ベンジルエステル 2-エチルエステル

上記アゾ体 (28.0 g) のベンゼン (100 ml) 溶液に、 $-10^\circ\text{C}$  冷却下 1, 3-ブタジエン (64.0 g) を通気後、室温で 18 時間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し不純物を含む 3, 6-ジヒドロピリダジン-1, 2-ジカルボン酸 1-ベンジルエステル 2-エチルエステル (32 g) を油状物として得た。

MS (FAB)  $m/z$ : 291 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

4) テトラヒドロピリダジン-1-カルボン酸エチルエステル

上記油状物 (32 g) のエタノール (100 ml) 溶液に、10% パラジウム-炭素 (3.2 g) を加え水素雰囲気下、 $40^\circ\text{C}$  で 24 時間攪拌した。空冷後、反応液を濾過し濾液溶媒を減圧下留去し得られた残渣を蒸留 (沸点  $81^\circ\text{C}/1\text{ mmHg}$ ) で精製しテトラヒドロピリダジン-1-カルボン酸エチルエステル (5.96 g, 2 工程で 31.1%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.29 (3H, t,  $J=7.16\text{ Hz}$ ), 1.65 (4H, br s), 2.92 (2H, t,  $J=5.69\text{ Hz}$ ), 3.57 (2H, t,  $J=5.69\text{ Hz}$ ), 4.19 (2H, q,  $J=7.16\text{ Hz}$ ).

5) 表題化合物

水素化アルミニウムリチウム (2.64 g) のジエチルエーテル (50 ml) 懸濁液に、室温で上記テトラヒドロピリダジン-1-カルボン酸エチルエステル (5.5 g) のジエチルエーテル (20 ml) 溶液を 1 時間かけて滴下後、4 時間加熱還流した。 $-10^\circ\text{C}$  冷却下、反応液に 40% 水酸化カリウム水溶液 (100 ml) をゆっくり滴下した後、ジエチルエーテルを加え分液した。有機層を食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し表題化合物 (1.75 g, 50.3%) を油状物で得た。

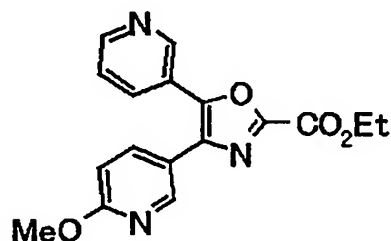
$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.42 (2H, br s), 1.73–1.81 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.48 (2H, br s), 3.02 (2H, t,  $J=5.51\text{ Hz}$ ).

【0145】

【参考例 15】 4-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(3-ピリジル) オキサゾール-2-カルボン酸エチルエステル

【0146】

【化 29】



【0147】

1) 6-メトキシ-3-ピリジンカルボキシアリデヒド

水素化アルミニウムリチウム (1.4 g) のテトラヒドロフラン (30 ml) 懸濁液に

氷冷下、6-メトキシニコチン酸メチル (3.1 g) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液を加え1時間半攪拌した。反応液に水、15%水酸化ナトリウム水溶液、水を順次加え、室温で1時間攪拌後、濾別した。濾液に酢酸エチルを加え分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し5-ヒドロキシメチルー2-メトキシピリジンを得、これを塩化メチレン (100 ml) に溶解し、窒素雰囲気下室温で二酸化マンガン (8 g) を加え88時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、濾液溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製しアルデヒド体 (2.4 g, 94%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.04 (3H, s), 6.85 (1H, dd,  $J=8.5, 1.8$  Hz), 8.08 (1H, dd,  $J=8.5, 2.2$  Hz), 8.64 (1H, d,  $J=3.0$  Hz), 9.96 (1H, s).

2) N-[C-(6-メトキシ-3-ピリジル)-C-(p-トルエンスルホニル)メチル]カルバミド酸tert-ブチルエステル

室温で、カルバミド酸tert-ブチルエステル (0.23 g) のテトラヒドロフラン (0.8 ml) と水 (0.2 ml) 懸濁液にp-トルエンスルフィン酸ナトリウム (0.36 g)、上記6-メトキシ-3-ピリジニカルボキシアリデヒド (0.3 g)、および蟻酸 (0.48 ml) を加え18時間半攪拌した。反応液より析出物を濾取し、水洗い後乾燥することによりカルバミド酸tert-ブチルエステル体 (0.52 g, 66%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.26 (9H, s), 2.43 (3H, s), 3.95 (3H, s), 5.63 (1H, br s), 5.84 (1H, d,  $J=9.8$  Hz), 6.79 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.34 (2H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.68 (1H, dd,  $J=8.5, 2.7$  Hz), 7.78 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.16 (1H, d,  $J=2.2$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$ : 393 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

3) N-[1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-2-オキソ-2-(3-ピリジル)エチル]カルバミド酸tert-ブチルエステル

窒素雰囲気下、上記N-[C-(6-メトキシ-3-ピリジル)-C-(p-トルエンスルホニル)メチル]カルバミド酸tert-ブチルエステル (1.2 g) と3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシアリル)-4-メチルチアゾリウムクロリド (81 mg) の塩化メチレン (20 ml) 溶液に、3-ピリジニカルボキシアリデヒド (0.31 ml) を加えた。反応液にトリエチルアミン (6.3 ml) を加え、35℃で23時間攪拌した。空冷後、水を加え分液した。さらに、水層をクロロホルムで抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製しN-[1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-2-オキソ-2-(3-ピリジル)エチル]カルバミド酸tert-ブチルエステル (1.0 g, 95%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.44 (9H, s), 3.89 (3H, s), 5.94 (1H, br s), 6.19 (1H, d,  $J=7.1$  Hz), 6.69 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.36-7.39 (1H, m), 7.53 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 8.18-8.21 (2H, m), 8.73 (1H, dd,  $J=4.9, 1.5$  Hz), 9.14 (1H, d,  $J=2.2$  Hz).

4) N-[1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-2-オキソ-2-(3-ピリジル)エチル]オキサミド酸エチルエステル

上記N-[1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-2-オキソ-2-(3-ピリジル)エチル]カルバミド酸tert-ブチルエステル (1.0 g) の塩化メチレン (20 ml) 溶液に氷冷下、トリフルオロ酢酸 (5 ml) を加え、室温で15時間攪拌した。反応液に氷水を加えた後、炭酸水素ナトリウムで中和し、さらにクロロホルムを加え分液した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣を塩化メチレン (30 ml) に溶解し、氷冷下トリエチルアミ

ン (0.61 ml) およびエチルオキサリルクロリド (0.36 ml) を順次加え、室温で1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分液した。さらに水層をクロロホルムで抽出し、有機層を合わせ飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製しオキサミド酸エチルエステル体 (0.45 g, 45%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.38 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 3.89 (3H, s), 4.36 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 6.43 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 6.71 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.40 (1H, dd,  $J=8.1, 4.9\text{ Hz}$ ), 7.57 (1H, dd,  $J=8.5, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.22-8.25 (2H, m), 8.41 (1H, br s), 8.76 (1H, d,  $J=4.4\text{ Hz}$ ), 9.16 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ).

#### 5) 表題化合物

窒素雰囲気下室温で、トリフェニルホスフィン (0.92 g) の塩化メチレン (20 ml) 溶液に、ヘキサクロロエタン (0.69 g)、トリエチルアミン (0.98 ml) 及び上記オキサミド酸エチルエステル体 (0.4 g) の塩化メチレン (10 ml) 溶液を順次加え20時間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し、得られた残渣に酢酸エチルと1規定塩酸水溶液を加え分液した。さらに有機層を1規定塩酸水溶液で抽出し、合わせた水層を1規定水酸化ナトリウム水溶液中で中和し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加え分液した。さらに水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し表題化合物 (0.25 g, 66%) を油状物として得た。

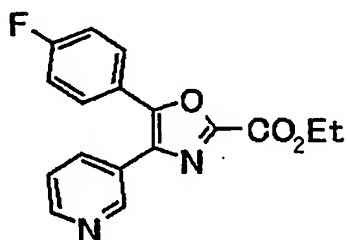
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.47 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 3.97 (3H, s), 4.54 (2H, q,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 6.82 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.38 (1H, dd,  $J=8.1, 4.9\text{ Hz}$ ), 7.86 (1H, dd,  $J=8.5, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.98 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 8.42 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.65 (1H, d,  $J=4.8\text{ Hz}$ ), 8.91 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ ).

【0148】

【参考例16】 5-(4-フルオロフェニル)-4-(3-ピリジル)オキサゾール-2-カルボン酸エチルエステル

【0149】

【化30】



【0150】

1) 4-フルオロ-N-(3-ピリジルメチル)ベンズアミド

3-(アミノメチル)ピリジン (5.4 g) の塩化メチレン (100 ml) 溶液に氷冷下、トリエチルアミン (10.5 ml) と塩化4-フルオロベンゾイル (8.7 g) の塩化メチレン (20 ml) 溶液を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分液した。水層をクロロホルムで抽出し、合わせた有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得ら

れた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール）で精製しベンズアミド体（11.3 g, 98%）を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.66 (2H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 6.60 (1H, br s), 7.12 (2H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.26-7.30 (1H, m), 7.71 (1H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 7.79-7.83 (2H, m), 8.55 (1H, d,  $J=4.6\text{ Hz}$ ), 8.60 (1H, s).

2) N-(4-フルオロベンゾイル)-N-(3-ピリジルメチル)カルバミド酸 tert-ブチルエステル

室温で、上記ベンズアミド体（11.3 g）と4-ジメチルアミノピリジン（0.6 g）のアセトニトリル（50 ml）溶液に、ジ-tert-ブチルカルボナート（16.1 g）のアセトニトリル（20 ml）溶液を加え19時間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル）で精製しカルバミド酸 tert-ブチルエステル体（14.9 g, 92%）を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.18 (9H, s), 4.97 (2H, s), 7.07 (2H, t,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.25-7.29 (1H, m), 7.51-7.54 (2H, m), 7.78 (1H, d,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 8.53 (1H, d,  $J=4.6\text{ Hz}$ ), 8.70 (1H, s).

3) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-(3-ピリジル)エチル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル

窒素雰囲気下-78℃冷却で、ジイソプロピルアミン（2.1 ml）のN, N'-ジメチルプロピレンウレア（0.9 ml）とテトラヒドロフラン（10 ml）混合溶液に、1.56 M n-ブチルリチウムのヘキサン溶液（9.6 ml）を加え、1時間攪拌した。反応液に上記カルバミド酸 tert-ブチルエステル体（1.65 g）のテトラヒドロフラン（20 ml）溶液を加え1時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液と酢酸エチルを加え分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル）で精製しN-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-(3-ピリジル)エチル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル（1.0 g, 61%）を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.43 (9H, s), 6.10 (H, br s), 6.26 (1H, d,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 7.09 (2H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.22-7.26 (1H, m), 7.64 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.95-7.99 (2H, m), 8.52 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 8.65 (1H, s).

4) 2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン塩酸塩  
上記N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-(3-ピリジル)エチル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル（1.0 g）を飽和塩酸エタノール溶液（10 ml）に溶解し、室温で14時間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去しエタノン塩酸塩体（0.9 g, 定量的）を固体として得、精製することなく次の反応に使用した。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 6.45 (1H, br s), 7.35 (2H, t,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.51 (1H, m), 7.92 (1H, br s), 8.10-8.14 (2H, m), 8.60 (1H, d,  $J=4.9\text{ Hz}$ ), 8.82 (1H, s), 8.99 (3H, br s).

5) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-(3-ピリジル)エチル]オキサミド酸エチルエステル

室温で、上記エタノン塩酸塩体（1.0 g）の塩化メチレン（20 ml）懸濁液に、氷冷下トリエチルアミン（1.4 ml）とエチルオキサリルクロリド（0.44 ml）を加え1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分液した。さらに水層をクロロホルムで抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで



乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル）で精製しオキサミド酸エチルエステル体（1.1g, 定量的）を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.38 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 4.36 (2H, q,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 6.49 (1H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 7.12 (2H, t,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.25-7.28 (1H, m), 7.71 (1H, dd,  $J=5.9, 2.2\text{Hz}$ ), 7.98-8.02 (2H, m), 8.54-8.56 (2H, m), 8.71 (1H, d,  $J=1.5\text{Hz}$ ).

#### 6) 表題化合物

上記オキサミド酸エチルエステル体（1.0g）にオキシ塩化リン（0.85ml）を加え、105℃で1時間攪拌した。空冷後、氷水にあげ、炭酸水素ナトリウムで中和し、酢酸エチルを加え分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル）で精製し表題化合物（0.22g, 23%）を油状物として得た。

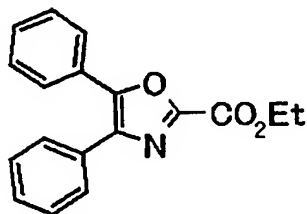
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.47 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 4.55 (2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 7.13 (2H, t,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.35-7.38 (1H, m), 7.63-7.67 (2H, m), 8.00 (1H, dd,  $J=7.8, 4.9\text{Hz}$ ), 8.63 (1H, d,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 8.88 (1H, s).

【0151】

【参考例17】 4, 5-ジフェニルオキサゾール-2-カルボン酸エチルエステル

【0152】

【化31】



【0153】

ベンゾイン（5.0g）のテトラヒドロフラン（100ml）溶液に、0℃でトリエチルアミン（4.93ml）とエチルオキサリクロリド（2.90ml）を加え、室温で4時間攪拌した。生じた不溶物を濾別し、濾液溶媒を留去し得られた残渣を酢酸（100ml）に溶解し、室温で酢酸アンモニウム（9.08g）を加え、14時間加熱還流した。空冷後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣にクロロホルムと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル）で精製し表題化合物（1.365g, 20%）を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.46 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 4.52 (2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 7.35-7.41 (6H, m), 7.65-7.70 (4H, m).

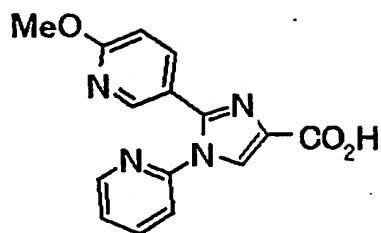
MS (EI)  $m/z$ : 293 ( $\text{M}^+$ ).

【0154】

【参考例18】 2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-(2-ピリジル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

【0155】

## 【化32】



## 【0156】

## 1) 6-メトキシ-N-(2-ピリジル)ニコチンアミジン

2-アミノピリジン (5.47 g) と 6-メトキシニコチノニトリル (8.20 g) を用いて、参考例10の3)と同様の方法でニコチンアミジン体 (9.13 g、69.2%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.99 (3H, s), 6.81 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 6.94 (1H, t,  $J=6.2\text{ Hz}$ ), 7.26 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 7.65 (1H, dt,  $J=7.7, 2.1\text{ Hz}$ ), 8.19 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 8.30 (1H, dd,  $J=6.2, 3.9\text{ Hz}$ ), 8.68 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ).

MS (FAB)  $m/z$ : 229 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

## 2) 2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-(2-ピリジル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル

上記ニコチンアミジン体 (1.14 g) とプロモピルビン酸エチル (1.3 g) のテトラヒドロフラン (25 ml) 溶液に、加熱還流下トリエチルアミン (0.84 ml) を加え1時間加熱還流した。空冷後、反応液にプロモピルビン酸エチル (1.3 g) を追加し7時間加熱還流した。さらに、空冷後、プロモピルビン酸エチル (1.3 g) とテトラヒドロフラン (25 ml) を追加し16時間加熱還流した。空冷後、反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と塩化メチレンを加え分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル体 (302 mg、18.6%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.41 (3H, t,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 3.92 (3H, s), 4.43 (2H, q,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 6.71 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.07 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.38 (1H, m), 7.76 (2H, m), 8.12 (1H, s), 8.13 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.59 (1H, m).

MS (FAB)  $m/z$ : 325 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

## 3) 表題化合物

上記1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル体 (600 mg) を用いて、参考例1の3)と同様の方法で表題化合物 (555 mg、定量的) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.94 (1H, s), 6.73 (1H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ ), 7.12 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.41 (1H, m), 7.73 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.80 (1H, dt,  $J=7.8, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.16 (1H, dd,  $J=9.3\text{ Hz}, 1.5\text{ Hz}$ ), 8.60 (1H, m).

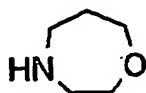
MS (FAB)  $m/z$ : 297 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

## 【0157】

[参考例19] 1,4-オキサゼパン

## 【0158】

## 【化33】



## 【0159】

## 1) 1, 4-オキサゼパン-5-オン

氷冷下、テトラヒドロ-4H-ピラン-4-オン (9.80 g) の濃塩酸 (50 ml) 溶液に、アジ化ナトリウム (17.8 g) を40分間かけて加え、30分間攪拌後、室温で16時間攪拌した。氷冷下、反応液に炭酸ナトリウムを加えpH 8から9とし、クロロホルムを加え分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し [1, 4] オキサゼパン-5-オン (5.34 g, 47.4%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.70–2.74 (2H, m), 3.32–3.37 (2H, m), 3.75–3.83 (4H, m), 6.31 (1H, br s).

MS (FAB)  $m/z$ : 116 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

## 2) 表題化合物

窒素気流、氷冷下、1.0 M ボラン-テトラヒドロフラン錯体のテトラヒドロフラン溶液 (18.2 ml) に上記 1, 4-オキサゼパン-5-オン (1.6 g) のテトラヒドロフラン (64 ml) 溶液を20分間かけて滴下後、室温で30分間攪拌し、さらに2時間加熱還流した。空冷後、反応液に4規定塩酸-ジオキサン溶液 (13 ml) とメタノール (6 ml) を加え1時間加熱還流した。空冷後、反応液に1規定塩酸水溶液 (60 ml)、水、及び酢酸エチルを加え分液した。水層を4規定水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とし酢酸エチルで抽出した。さらに水層をクロロホルムで抽出した。有機層を合わせ無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し表題化合物 (1.19 g, 88.4%) を油状物として得た。

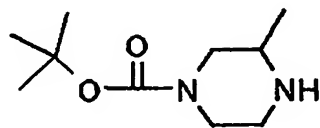
$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.83–1.91 (2H, m), 2.93–2.99 (4H, m), 3.70–3.83 (4H, m).

## 【0160】

【参考例20】 3-メチルピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

## 【0161】

## 【化34】



## 【0162】

2-(tert-ブチルカルボニルオキシイミノ)-2-フェニルアセトニトリル (7.87 g) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液に、0℃で2-メチルピペラジン (3.19 g) を加え2時間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-7規定アンモニア/メタノール溶液) で精製し表題化合物 (5.70 g, 89%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.05 (3H, d,  $J=6.4$  Hz), 1.46 (9H, s), 2.40 (1H, br), 2.65–2.84 (3H, m), 2.90–3.00 (1H, br), 3.94 (2H, br).

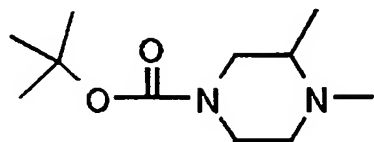
MS (ESI)  $m/z$ : 201 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

【0163】

[参考例 21] 3, 4-ジメチルピペラジーン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

【0164】

【化35】



【0165】

参考例 20 の 3-メチルピペラジーン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (5.70 g) のメタノール (100 ml) 溶液に、室温で 10% パラジウム-炭素 (0.59 g)、35% ホルマリン液 (9.7 ml)、及び 1M 塩酸-エタノール溶液 (31.3 ml) を加え、水素雰囲気下で 15 時間攪拌した。反応液を窒素置換後、不溶物を濾別し、濾液溶媒を減圧下留去し得られた残渣にクロロホルム-メタノール (9%) を加え、さらに水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とした後、分液した。さらに、水層をクロロホルム-メタノール (9%) 溶液で抽出し、有機層を合わせ飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) で精製し表題化合物 (3.10 g, 51%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.04 (3H, d,  $J=6.3$  Hz), 1.46 (9H, s), 1.95–2.20 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.50–2.78 (2H, br), 2.90–3.05 (1H, br), 3.88 (1H, br).

MS (ESI)  $m/z$ : 215 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

【0166】

[参考例 22] 1, 2-ジメチルピペラジントリフルオロ酢酸塩

上記参考例 21 の 3, 4-ジメチルピペラジーン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (3.10 g) の塩化メチレン (30 ml) 溶液に、室温でトリフルオロ酢酸 (15 ml) を加えて 1 時間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去して得た残渣をクロロホルム-エーテルから結晶化後濾取し表題化合物 (2.756 g, 56%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.24 (3H, d,  $J=6.4$  Hz), 2.30–3.70 (10H, br).

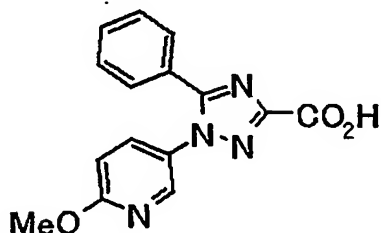
MS (ESI)  $m/z$ : 115 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

【0167】

[参考例 23] 1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-フェニル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸

【0168】

【化36】



【0169】

1) 2-ベンゾイルアミノマロン酸ジエチルエステル

安息香酸 (5.0 g) の塩化チオニル (10 ml) 溶液を 1 時間加熱還流した。空冷後、反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣を塩化メチレン (50 ml) に溶解し、アミノマロン酸ジエチルエステル塩酸塩 (7.53 g) を加え 17 時間加熱還流した。空冷後、析出した固体を濾別し、濾液に水とクロロホルムを加え分液した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し 2-ベンゾイル体 (8.26 g, 72%) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.32 (6H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 4.25-4.38 (4H, m), 5.35 (1H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 7.12 (1H, d,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 7.43-7.47 (2H, m), 7.52-7.56 (1H, m), 7.83-7.86 (2H, m). LC-MS  $m/z$ : 280 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

2) 1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-フェニル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸メチルエステル

0℃冷却下、5-アミノ-2-メトキシピリジン (1.5 g) の酢酸 (8 ml) と濃塩酸 (2 ml) 溶液に、亜硝酸ナトリウム (828 mg) の水 (5 ml) 溶液を滴下し、15 分間攪拌した。-15℃冷却下、上記 2-ベンゾイル体 (3.0 g) のアセトン (20 ml) 溶液と炭酸カリウム (15.2 g) の水 (20 ml) 溶液を徐々に加え、0℃で 1 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え分液した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣を無水メタノール (50 ml) に溶解し、室温で 28% ナトリウムメトキシド-メタノール溶液 (414 mg) を加え、1.5 時間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣を NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し 1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸メチルエステル体 (1.56 g, 42%) を油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.01 (3H, s), 4.06 (3H, s), 6.82 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.35-7.47 (3H, m), 7.53-7.55 (2H, m), 7.61 (1H, dd,  $J=8.8, 2.7\text{ Hz}$ ), 8.28 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ).

MS (ESI)  $m/z$ : 310 ( $\text{M}^+$ ).

3) 表題化合物

上記 1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸メチルエステル体 (1.56 g) のメタノール (20 ml) とテトラヒドロフラン (10 ml) 混合溶液に、室温で 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml) を加え 6 時間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣に 1 規定塩酸水溶液で pH を 8 に調整し、氷水と酢酸エチルを加え分液した。水層を 1 規定塩酸水溶液で酸性とし、クロロホルムを加えて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し表題化合物 (998 mg, 66%) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 3.90 (3H, s), 6.97 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.43-7.48 (5H, m), 7.85 (1H, br d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.28 (1H, s).

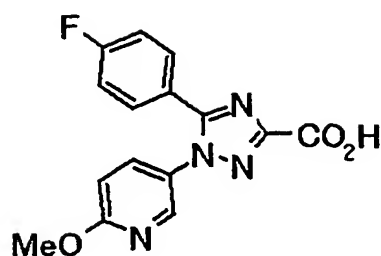
LC-MS  $m/z$ : 297 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

【0170】

[参考例 24] 5-(4-フルオロフェニル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸

【0171】

## 【化 37】



## 【0172】

1) 2-(4-フルオロベンゾイル) アミノマロン酸ジエチルエステル

4-フルオロ安息香酸 (5.5 g) を用いて、参考例 23 の 1) と同様の方法で 4-フルオロベンゾイル体 (7.87 g, 68%) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.33 (6H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 4.26-4.38 (4H, m), 5.33 (1H, d,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 7.06 (1H, d,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 7.11-7.17 (2H, m), 7.84-7.89 (2H, m).

LC-MSm/z: 298 (M+H) $^+$ .

2) 5-(4-フルオロフェニル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸メチルエステル

5-アミノ-2-メトキシピリジン (1.39 g) と上記 4-フルオロベンゾイル体 (3.0 g) とを用いて、参考例 23 の 2) と同様の方法で トリアゾール-3-カルボン酸メチルエステル体 (1.73 g, 53%) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.98 (3H, s), 4.06 (3H, s), 6.83 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.07 (2H, t,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.54-7.57 (2H, m), 7.61 (1H, dd,  $J=2.9, 8.8\text{ Hz}$ ), 8.17 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ).

LC-MSm/z: 329 (M+H) $^+$ .

3) 表題化合物

上記 トリアゾール-3-カルボン酸メチルエステル体 (1.73 g) を用いて、参考例 23 の 3) と同様の方法で表題化合物 (1.27 g, 77%) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.99 (3H, s), 6.85 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.07-7.11 (2H, m), 7.55-7.58 (2H, m), 7.63 (1H, br d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 8.19 (1H, s).

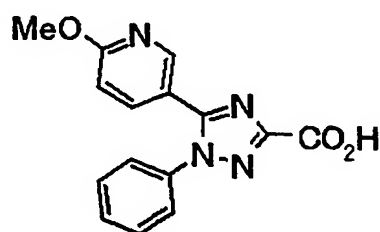
LC-MSm/z: 315 (M+H) $^+$ .

## 【0173】

【参考例 25】 5-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-フェニル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸

## 【0174】

## 【化 38】



## 【0175】

## 1) 6-メトキシニコチン酸

6-メトキシニコチン酸メチル (6.7 g) のメタノール (60 ml) 溶液に、室温で1規定水酸化ナトリウム水溶液 (45 ml) を加え7.5時間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣に1規定塩酸水溶液を加えpHを4に調整し、析出固体を濾過後乾燥し6-メトキシニコチン酸 (5.19 g, 85%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 3.92 (3H, s), 6.90 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 8.14 (1H, dd,  $J=8.6, 2.2$  Hz), 8.73 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 13.04 (1H, br s).

LC-MS  $m/z$ : 154 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

## 2) 2-(6-メトキシ-3-ニコチノイル) アミノマロン酸ジエチルエステル

上記6-メトキシニコチン酸 (1.98 g)、トリエチルアミン (1.98 ml)、アミノマロン酸ジエチルエステル塩酸塩 (3.0 g)、及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (174 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (20 ml) 溶液に、0℃冷却下、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (2.72 g) を加え、室温で4時間攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え分液した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製した。ジエチルエーテル-ヘキサンで固化後、濾取乾燥してアミノマロン酸ジエチルエステル体 (3.39 g, 85%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.29-1.34 (6H, m), 4.00 (3H, s), 4.27-4.38 (4H, m), 5.32 (1H, d,  $J=6.8$  Hz), 6.79 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.02 (1H, d,  $J=6.5$  Hz), 8.02 (1H, dd,  $J=8.6, 2.5$  Hz), 8.69 (1H, d,  $J=2.5$  Hz).

MS (ESI)  $m/z$ : 311 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

## 3) 5-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-フェニル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸メチルエステル

アニリン (484  $\mu\text{l}$ ) と上記アミノマロン酸ジエチルエステル体 (1.5 g) とを用いて、参考例23の2)と同様の方法でトリアゾール-3-カルボン酸メチルエステル体 (1.12 g, 75%) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.94 (3H, s), 4.06 (3H, s), 6.73 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.39-7.42 (2H, m), 7.46-7.50 (3H, m), 7.79 (1H, dd,  $J=8.8, 2.4$  Hz), 8.29 (1H, d,  $J=2.4$  Hz).

MS (ESI)  $m/z$ : 311 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

## 4) 表題化合物

上記トリアゾール-3-カルボン酸メチルエステル体 (1.1 g) を用いて、実施例23の3)と同様の方法で表題化合物 (903 mg, 77%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.95 (3H, s), 6.73 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.41-7.44 (2H, m), 7.49-7.51 (3H, m), 7.79 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 8.30 (1H, s).

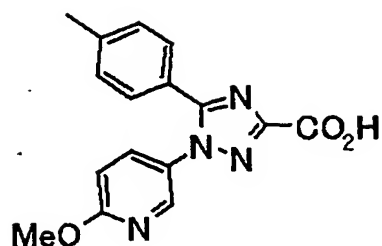
LC-MS  $m/z$ : 297 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

【0176】

【参考例26】 1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(4-メチルフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸

【0177】

## 【化39】



## 【0178】

1) 2-(4-メチルベンゾイル) アミノマロン酸ジエチルエステル

4-メチル安息香酸 (3.0 g) とアミノマロン酸ジエチルエステル塩酸塩 (5.12 g) とを用いて、参考例25の2) と同様の方法で、2-(4-メチルベンゾイル) アミノマロン酸ジエチルエステル (2.45 g, 38%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.32 (6H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 2.41 (3H, s), 4.25-4.37 (4H, m), 5.34 (1H, d,  $J=5.2\text{ Hz}$ ), 7.08 (1H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 7.26 (2H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 7.74 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ). LC-MS  $m/z$ : 294 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

2) 1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(4-メチルフェニル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸メチルエステル

5-アミノ-2-メトキシピリジン (700 mg) と上記2-(4-メチルフェニル) アミノマロン酸ジエチルエステル (1.5 g) とを用いて、参考例23の2) と同様の方法で1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(4-メチルフェニル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸メチルエステル (349 mg, 21%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.37 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.05 (3H, s), 6.81 (1H, dd,  $J=7.8, 0.7\text{ Hz}$ ), 7.17 (2H, dd,  $J=8.5, 0.5\text{ Hz}$ ), 7.43 (2H, dd,  $J=6.6, 1.7\text{ Hz}$ ), 7.61 (1H, dd,  $J=8.6, 2.7\text{ Hz}$ ), 8.18 (1H, dd,  $J=2.7, 0.7\text{ Hz}$ ).

MS (ESI)  $m/z$ : 325 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

3) 表題化合物

上記1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(4-メチルフェニル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸メチルエステル (340 mg) を用いて、参考例23の3) と同様の方法で表題化合物 (257 mg, 79%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.23 (3H, s), 3.95 (3H, s), 6.75 (1H, br d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 6.72-6.95 (2H, br m), 7.25-7.35 (2H, br m), 7.61 (1H, br d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.14 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 310 ( $\text{M}^+$ ).

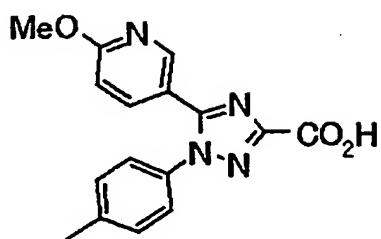
## 【0179】

【参考例27】 5-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-(4-メチルフェニル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸

## 【0180】



## 【化40】



## 【0181】

1) 5-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-(4-メチルフェニル)-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸メチルエステル

p-トルイジン (456 mg) と参考例25の2) の2-(6-メトキシ-3-ニコチノイル) アミノマロン酸ジエチルエステル (1.2 g) とを用いて、参考例25の3) と同様の方法で5-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-(4-メチルフェニル)-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸メチルエステル (550 mg, 44%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.42 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.05 (3H, s), 6.73 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.26-7.29 (4H, m), 7.81 (1H, dd,  $J=8.6, 2.5$  Hz), 8.28 (1H, d,  $J=2.4$  Hz).

LC-MS  $m/z$ : 324 (M+H) $^+$ .

## 2) 表題化合物

上記5-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-(4-メチルフェニル)-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸メチルエステル (550 mg) を用いて、参考例23の2) と同様の方法で表題化合物 (489 mg, 93%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.43 (3H, s), 3.95 (3H, s), 6.75 (1H, dd,  $J=8.8, 0.7$  Hz), 7.26-7.32 (4H, m), 7.83 (1H, dd,  $J=8.8, 2.5$  Hz), 8.31 (1H, dd,  $J=2.5, 0.8$  Hz).

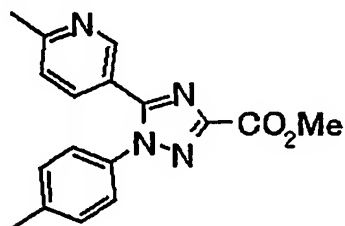
LC-MS  $m/z$ : 311 (M+H) $^+$ .

## 【0182】

【参考例28】 1-(4-メチルフェニル)-5-(6-メチル-3-ピリジル)-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸メチルエステル

## 【0183】

## 【化41】



## 【0184】

1) 2-(6-メチル-3-ニコチノイル) アミノマロン酸ジエチルエステル

6-メチルニコチン酸 (2.0 g) とアミノマロン酸ジエチルエステル (3.49 g) とを用いて、参考例25の2) と同様の方法で2-(6-メチル-3-ニコチノイル) アミノマロン酸ジエチルエステル (2.5 g, 57%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.34 (6H, t,  $J=7.1$  Hz),

2. 62 (3H, s), 4. 25-4. 38 (4H, m), 5. 33 (1H, d, J=6. 6 Hz), 7. 11 (1H, d, J=5. 9 Hz), 7. 25 (1H, d, J=6. 6 Hz), 8. 03 (1H, dd, J=8. 1, 2. 4 Hz), 8. 96 (1H, d, J=2. 4 Hz).

LC-MS<sub>m/z</sub>: 295 (M+H)<sup>+</sup>.

## 2) 表題化合物

p-トルイジン (521mg) と上記2-(6-メチル-3-ニコチノイル) アミノマロン酸ジエチルエステル (1. 3g) とを用いて、参考例23の3)と同様の方法で表題化合物 (777mg, 57%) を固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2. 42 (3H, s), 2. 58 (3H, s), 4. 05 (3H, s), 7. 18 (1H, d, J=8. 1 Hz), 7. 26 (4H, m), 7. 84 (1H, dd, J=8. 1, 2. 2 Hz), 8. 56 (1H, d, J=2. 2 Hz).

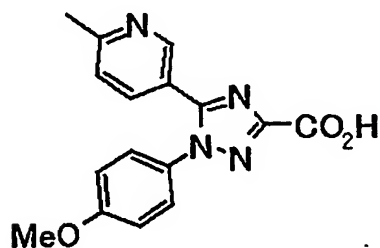
MS (ESI) m/z: 308 (M<sup>+</sup>).

【0185】

【参考例29】 1-(4-メトキシフェニル)-5-(6-メチル-3-ピリジル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸

【0186】

【化42】



【0187】

1) 1-(4-メトキシフェニル)-5-(6-メチル-3-ピリジル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸メチルエステル

p-アニシジン (461mg) と参考例28の1)の2-(6-メチル-3-ニコチノイル) アミノマロン酸ジエチルエステル (1. 0g) とを用いて、参考例23の3)と同様の方法で1-(4-メトキシフェニル)-5-(6-メチル-3-ピリジル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸メチルエステル (416mg, 38%) を固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2. 58 (3H, s), 3. 86 (3H, s), 4. 06 (3H, s), 6. 94-6. 98 (2H, m), 7. 17 (1H, d, J=8. 1 Hz), 7. 29-7. 32 (2H, m), 7. 85 (1H, dd, J=8. 1, 2. 2 Hz), 8. 58 (1H, d, J=1. 7 Hz).

MS (ESI) m/z: 325 (M+H)<sup>+</sup>.

## 2) 表題化合物

上記1-(4-メトキシフェニル)-5-(6-メチル-3-ピリジル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸メチルエステル (200mg) を用いて、参考例23の3)と同様の方法で表題化合物 (82mg, 43%) を固体として得た。

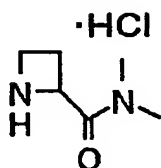
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2. 46 (3H, s), 3. 81 (3H, s), 7. 03-7. 07 (2H, m), 7. 29 (1H, d, J=8. 3 Hz), 7. 36-7. 40 (2H, m), 7. 69 (1H, dd, J=8. 0, 2. 2 Hz), 8. 53 (1H, d, J=2. 0 Hz).

【0188】

【参考例30】 アゼチジン-2-カルボン酸ジメチルアミド塩酸塩

【0189】

【化43】



【0190】

## 1) 1-ベンズヒドリルアゼチジン-2-カルボン酸

1-ベンズヒドリルアゼチジン-2-カルボン酸エチルエステル (6.0 g) のエタノール (60 ml) 溶液に、室温で1規定水酸化ナトリウム水溶液 (30 ml) を加え4時間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去後、1規定塩酸水溶液でpHを7に調整した。析出した固体を濾取後、乾燥してカルボン酸体 (4.8 g, 90%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.26 (1H, m), 2.51 (1H, m), 3.15 (1H, q,  $J=8.8$  Hz), 3.64 (1H, m), 3.97 (1H, t,  $J=8.8$  Hz), 4.69 (1H, s), 7.21–7.30 (6H, m), 7.35–7.43 (4H, m).

MS (ESI)  $m/z$ : 268 ( $M+H$ ) $^+$ .

## 2) 1-ベンズヒドリルアゼチジン-2-カルボン酸ジメチルアミド

上記カルボン酸体 (2.5 g)、2.0 M ジメチルアミンのテトラヒドロフラン溶液 (7.0 ml)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (126 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (30 ml) 溶液に、0℃で1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (2.15 g) を加え、室温で19時間攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え分液した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し2-カルボン酸ジメチルアミド体 (2.4 g, 87%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.11 (1H, m), 2.42 (1H, m), 2.42 (3H, s), 2.66 (3H, s), 2.95 (1H, q,  $J=8.3$  Hz), 3.43 (1H, m), 4.13 (1H, t,  $J=7.6$  Hz), 4.56 (1H, s), 7.12–7.28 (6H, m), 7.44–7.48 (4H, m).

MS (ESI)  $m/z$ : 295 ( $M+H$ ) $^+$ .

## 3) 表題化合物

上記2-カルボン酸ジメチルアミド体 (800 mg) のエタノール (10 ml) 溶液に、20%水酸化パラジウム (50% wet, 300 mg) を加えて水素雰囲気下、室温で18.5時間攪拌した。反応液を濾過後、濾液に1規定塩酸-エタノール溶液 (3.6 ml) を加え30分間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し表題化合物 (416 mg, 84%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.42 (1H, quin.,  $J=10.0$  Hz), 2.73 (1H, m), 2.82 (3H, d,  $J=1.8$  Hz), 2.89 (3H, d,  $J=1.8$  Hz), 3.69 (1H, m), 3.91 (1H, q,  $J=8.3$  Hz), 5.26 (1H, t,  $J=8.3$  Hz), 9.33 (1H, br s).

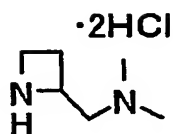
MS (ESI)  $m/z$ : 129 ( $M+H$ ) $^+$ .

【0191】

【参考例31】 2-ジメチルアミノメチルアゼチジン塩酸塩

【0192】

## 【化44】



## 【0193】

## 1) 1-ベンズヒドリル-2-ジメチルアミノメチルアゼチジン

水素化リチウムアルミニウム (116 mg) のジエチルエーテル (10 ml) 懸濁液に、0℃で参考例30の2)の1-ベンズヒドリルアゼチジン-2-カルボン酸ジメチルアミド (1.2 g) のジエチルエーテル (10 ml) とテトラヒドロフラン (20 ml) 混合溶液を滴下し、室温で2時間攪拌した。さらに水素化リチウムアルミニウム (77 mg) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に水と5規定水酸化ナトリウム水溶液を滴下し、20分間攪拌した。反応液を濾過し、濾液に酢酸エチルを加え分液した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去しNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し2-ジメチルアミノメチルアゼチジン体 (878 mg, 77%) を油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.45 (1H, dd,  $J=12.3, 2.7$  Hz), 1.94 (1H, m), 1.96 (6H, s), 2.10-2.20 (1H, m), 2.75 (1H, q,  $J=8.9$  Hz), 3.31-3.39 (1H, m), 4.36 (1H, s), 7.16-7.31 (6H, m), 7.35 (2H, dd,  $J=8.1, 1.2$  Hz), 7.42 (2H, dd,  $J=8.3, 1.2$  Hz).

## 2) 表題化合物

上記2-ジメチルアミノメチルアゼチジン体 (870 mg) を用いて、参考例30の3)と同様の方法で表題化合物 (490 mg, 84%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.33 (1H, quin.,  $J=8.5$  Hz), 2.46 (1H, m), 2.77 (3H, s), 2.78 (3H, s), 3.42 (1H, d,  $J=14.1$  Hz), 3.71 (1H, m), 3.87-3.93 (2H, m), 4.86 (1H, m), 9.54 (1H, br s).

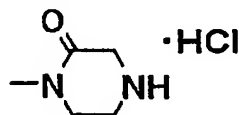
MS (ESI)  $m/z$ : 115 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

## 【0194】

[参考例32] 1-メチルピペラジン-2-オン塩酸塩

## 【0195】

## 【化45】



## 【0196】

## 1) 3-オキソピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

ピペラジン-2-オン (2.5 g) のテトラヒドロフラン (50 ml) とメタノール (50 ml) 混合溶媒に、トリエチルアミン (3.83 ml) とジ-tert-ブトキシジカルボナート (6.32 ml) を室温に加え、4時間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣に水と酢酸エチルを加え分液した。有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄後、さらに洗浄水層をあわせ再度酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで固化し3-オキソピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (3.6 g, 72

%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.48 (9H, s), 3.37–3.40 (2H, m), 3.62–3.65 (2H, m), 4.01 (2H, s), 6.32 (1H, br s).

2) 4-メチル-3-オキソピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

上記3-オキソピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (3.0 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (50 ml) 溶液に、0℃で60%水素化ナトリウム (960 mg) を加え、反応液にヨウ化メチル (2.33 ml) を加え室温で15時間攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え分液した。有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄後、洗浄水層をあわせ再度酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し4-メチル-3-オキソピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (2.32 g, 72%) を油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.47 (9H, s), 3.01 (3H, s), 3.34 (2H, t,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 3.65 (2H, t,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 4.07 (2H, s).

3) 表題化合物

上記4-メチル-3-オキソピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (2.06 g) に4規定塩酸-ジオキサン溶液 (20 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。反応溶媒を減圧留去し残渣にトルエンを加え、溶媒を減圧下共沸留去し得られた残渣を乾燥し、表題化合物 (1.44 g, 99%) を油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 2.86 (3H, s), 3.34 (2H, br m), 3.50 (2H, m), 3.64 (2H, s).

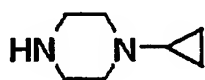
MS (ESI)  $m/z$ : 115 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

【0197】

[参考例33] 1-シクロプロピルピペラジン塩酸塩

【0198】

【化46】



·2HCl

【0199】

1) 1-シクロプロピルピペラジン-4-カルボン酸 tert-ブチルエステル

ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.87 g), [(1-エトキシシクロプロピル) オキシ] トリメチルシラン (8.05 ml)、および酢酸 (5.72 ml) のメタノール (60 ml) 溶液に、室温でシアノ水素化ホウ素ナトリウム (1.89 g) を加えて5日間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣にジエチルエーテルを加え、不溶物を濾別した。濾液に1規定水酸化ナトリウム水溶液を加えて分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製して1-シクロプロピルピペラジン-4-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.62 g, 71%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.41–0.48 (4H, m), 1.46 (9H, s), 2.54–2.56 (4H, m), 3.37–3.44 (4H, m).

MS (ESI)  $m/z$ : 268 ( $\text{M}+\text{MeCN}$ )<sup>+</sup>.

2) 表題化合物

上記1-シクロプロピルピペラジン-4-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.61 g, 7.11 mmol) を用いて、参考例32の3) と同様の方法で表題化合物 (1.30 g, 93%) を固体として得た。

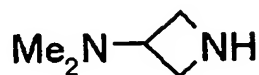
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.79–0.81 (2H, m), 1.14 (2H, br s), 3.52 (8H, br s), 9.94 (2H, br).

【0200】

【参考例 34】 アゼチジン-3-イルジメチルアミン塩酸塩

【0201】

【化 47】



·2HCl

【0202】

1) 1-ベンズヒドリルアゼチジン-3-オン

1-ベンズヒドリルアゼチジン-3-オール (4.79 g) のトリエチルアミン (27.9 ml) 溶液に、氷冷下ピリジンスルホン酸 (19.7 g) のジメチルスルホキシド (84 ml) 溶液を滴下後、50℃で40分間攪拌した。反応液に氷水と酢酸エチルを加えて分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製して1-ベンズヒドリルアゼチジン-3-オン (2.85 g, 60%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4.00 (4H, s), 4.59 (1H, s), 7.19–7.49 (10H, m).

2) (1-ベンズヒドリルアゼチジン-3-イル) ジメチルアミン

上記1-ベンズヒドリルアゼチジン-3-オン (1.50 g) と40%ジメチルアミン水溶液 (4 ml) のメタノール (30 ml) 溶液に、5%パラジウム-炭素 (1.5 g) を加え、水素雰囲気下、一晚攪拌した。反応液より触媒を濾別後、濾液溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) で精製し (1-ベンズヒドリルアゼチジン-3-イル) ジメチルアミン (1.55 g, 92%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.08 (6H, s), 2.80–2.87 (3H, m), 3.36–3.42 (2H, m), 4.37 (1H, s), 7.15–7.41 (10H, m).

MS (ESI)  $m/z$ : 267 (M+H)<sup>+</sup>.

3) 表題化合物

上記 (1-ベンズヒドリルアゼチジン-3-イル) ジメチルアミン (533 mg) のエタノール (15 ml) 溶液に、20%水酸化パラジウム-炭素 (533 mg) を加えて水素雰囲気下、18時間攪拌した。反応液より触媒を濾別した。濾液溶媒に1規定塩酸-エタノール溶液 (4 ml) を加え、溶媒を減圧下留去し得られた残渣にエーテルを加え析出した固体を濾取し表題化合物 (300 mg, 87%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.70 (6H, m), 4.05–4.10 (2H, m), 4.25–4.31 (1H, m), 4.38–4.43 (2H, m).

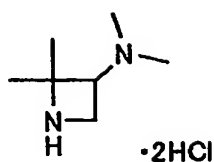
LC-MS  $m/z$ : 101 (M+H)<sup>+</sup>.

【0203】

【参考例 35】 (2, 2-ジメチルアゼチジン-3-イル) ジメチルアミン塩酸塩

【0204】

## 【化 48】



## 【0205】

## 1) 3-ブロモ-3-メチルブタン-2-オン

塩化カリウム (2.1 g) と 3-メチルブタン-2-オン (30 ml) の水 (20 ml) 溶液を 250 W の白熱灯を照射しながら 60℃ で臭素を 3 滴滴下した。色の消失を確認後、100 W の白熱灯を照射しながら、さらに臭素 (7.6 ml) を内温 40~45℃ で 1 時間かけて滴下後、40℃ で 2 時間攪拌した。空冷後、反応液に水と酢酸エチルを加えて分液した。有機層を水、飽和重曹水、飽和食塩水の順に洗浄し、無水塩化カルシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣を蒸留 (沸点: 120-130℃) して 3-ブロモ-3-メチルブタン-2-オン (5.88 g, 13%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.86 (6H, s), 2.44 (3H, s).

## 2) 3-(ベンズヒドリルアミノ)-3-メチルブタン-2-オン

上記 3-ブロモ-3-メチルブタン-2-オン (5.88 g) のメタノール (30 ml) 溶液に、ベンズヒドリルアミン (5.0 ml)、トリエチルアミン (7.5 ml) を加えて、70℃ で 24 時間加熱攪拌した。空冷後、反応液に水と酢酸エチルを加えて分液した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた個体をジエチルエーテルを加えて不溶物をろ去した。母液を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製して 3-(ベンズヒドリルアミノ)-3-メチルブタン-2-オン (3.3 g, 34%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.18 (6H, s), 2.09 (3H, s), 4.76 (1H, s), 7.17 (2H, m), 7.25-7.29 (4H, m), 7.37-7.39 (4H, m).

LC-MS  $m/z$ : 268 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

## 3) 1-ベンズヒドリル-2, 2-ジメチルアゼチジン-3-オン

上記 3-(ベンズヒドリルアミノ)-3-メチルブタン-2-オン (6.5 g) の酢酸 (20 ml) 溶液に、塩酸ガスを吹き込んで飽和させた後、臭素 (1.25 ml) を滴下し、3 時間攪拌した。反応液に 20% 水酸化ナトリウム水溶液を加え、pH を 14 に調整し、四塩化炭素を加えて分液した。有機層を水で洗浄した。溶媒を減圧下留去し得られた残渣に N, N-ジメチルホルムアミド (30 ml) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (7 ml) を加えて 3 分間攪拌した。反応液に水と四塩化炭素を加えて分液した。有機層を飽和食塩水で 2 度洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し 1-ベンズヒドリル-2, 2-ジメチルアゼチジン-3-オン (754 mg, 12%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.20 (6H, s), 3.95 (2H, s), 4.85 (1H, s), 7.18 (2H, m), 7.26-7.31 (4H, m), 7.52-7.54 (4H, m).

## 4) 表題化合物

上記 1-ベンズヒドリル-2, 2-ジメチルアゼチジン-3-オン (265 mg) のメタノール (4 ml) 懸濁液に、2 M ジメチルアミンのテトラヒドロフラン溶液 (3 ml) と 10% パラジウム-炭素 (50% wet, 250 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で 20 時間攪拌した。反応液を濾過し、溶媒を減圧下留去し得られた残渣にエタノール (4

m l) を加え、さらに 20% 水酸化パラジウム (50% wet, 265 mg) を加えて水素雰囲気下、室温で 22 時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液溶媒に 1 規定塩酸-エタノール溶液 (2.2 ml) を加えて 10 分間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣をジエチルエーテル-酢酸エチルで固化後、濾取して表題化合物 (60 mg, 30%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1.62 (3H, s), 1.81 (3H, s), 2.57 (6H, m), 3.89 (2H, m), 4.06 (1H, m).

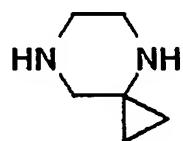
LC-MS  $m/z$ : 129 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

【0206】

【参考例 36】 4, 7-ジアザスピロ [2.5] オクタン塩酸塩

【0207】

【化 49】



• 2HCl

【0208】

1) [(1-ベンジルオキシカルボニルアミノシクロプロパンカルボニル) アミノ] 酢酸エチルエステル

1-ベンジルオキシカルボニルアミノシクロプロパンカルボン酸 (4.9 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (50 ml) 溶液に、トリエチルアミン (3.2 ml)、グリシンエチルエステル塩酸塩 (3.22 g)、及び 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (283 mg) を室温で加えた後、0℃で 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (5.23 g) を徐々に加え、16.5 時間攪拌した。反応液に氷水と酢酸エチルを加え分液した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、濾液溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) で精製し、ジエチルエーテル-ヘキサンを加え固化し [(1-ベンジルオキシカルボニルアミノシクロプロパンカルボニル) アミノ] 酢酸エチルエステル (6.13 g, 61%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.09 (2H, m), 1.28 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 1.62 (2H, m), 4.03 (2H, m), 4.21 (2H, d,  $J=7.1$  Hz), 5.14 (2H, br s), 5.32 (1H, br s), 6.88 (1H, br s), 7.29-7.39 (5H, m).

LC-MS  $m/z$ : 321 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

2) 4, 7-ジアザスピロ [2.5] オクタン-5, 8-ジオン

上記 [(1-ベンジルオキシカルボニルアミノシクロプロパンカルボニル) アミノ] 酢酸エチルエステル (5.18 g) のエタノール (50 ml) 溶液に、10% パラジウム-炭素 (50% wet, 0.5 g) を加え、水素雰囲気下、室温で 2.5 時間攪拌した。反応液より触媒を濾別後、濾液溶媒を減圧下留去し得られた残渣をトルエン (120 ml) に溶解し、1, 8-ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカ-7-エン (1.2 ml) を加え 16.5 時間加熱還流した。空冷後、反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣にメタノールを加え固化し、4, 7-ジアザスピロ [2.5] オクタン-5, 8-ジオン (1.85 g, 81%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0.89-0.92 (2H, m), 1.14-1.17 (2H, m), 3.85 (2H, s), 8.02 (1H, br s), 8.26 (1H, br s).

3) 表題化合物

上記 4, 7-ジアザスピロ [2.5] オクタン-5, 8-ジオン (1.2 g) のテトラ



ヒドロフラン (30 ml) 溶液に、0℃で1.04 M-ボラン-テトラヒドロフラン錯体のテトラヒドロフラン溶液 (24.7 ml) を30分間かけて滴下後、13時間加熱還流した。0℃で反応液にメタノール (4 ml) と4規定塩酸-ジオキサン溶液 (8 ml) を加えて1時間加熱還流した。空冷後、析出した固体を濾取しテトラヒドロフランで洗浄し4, 7-ジアザスピロ [2. 5] オクタンを含む混合物 (1.86 g) を得た。得られた混合物 (1.4 g) の水 (25 ml) 溶液に、トリエチルアミン (3.16 ml) を加え、この反応液にN-カルボベンゾキシコハク酸イミド (4.7 g) のアセトニトリル (15 ml) 溶液を加えて、室温で24時間攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加えて分液した。さらに、水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製してN-ベンジルオキシカルボニル体 (1.4 g) を油状物として得た。得られた油状物質 (1.4 g) のエタノール (10 ml) 溶液に、10%パラジウム-炭素 (5.0% wet, 100 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で1.5時間攪拌した。反応液を濾過し、溶媒に1規定塩酸-エタノール溶液 (5.78 ml) を0℃に加え、1時間攪拌した。反応液を減圧下留去して得た残渣をエタノールと酢酸エチルより固化後、濾取し表題化合物 (315 mg, 26%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 0.96-1.03 (2H, m), 1.18-1.21 (2H, m), 3.30 (2H, s), 8.36 (4H, m).

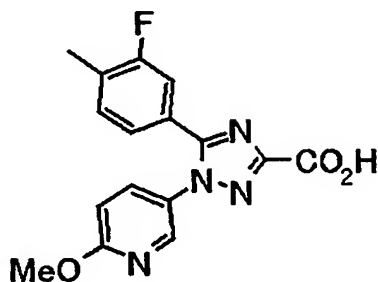
LC-MS  $m/z$ : 113 (M+H) $^+$ .

【0209】

【参考例37】 5-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸

【0210】

【化50】



【0211】

1) 2-(3-フルオロ-4-メチルベンゾイル) アミノマロン酸ジエチルエステル

3-フルオロ-4-メチル安息香酸 (5.00 g) の塩化チオニル (50 ml) 溶液を2時間加熱還流した。空冷後、溶媒を減圧下留去し酸クロライドを得た。この酸クロライドとアミノマロン酸ジエチルエステル塩酸塩 (6.00 g) とを用いて、参考例23の1)と同様の方法で2-(3-フルオロ-4-メチルベンゾイル) アミノマロン酸ジエチルエステル (7.01 g, 80%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.33 (6H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 2.33 (3H, d,  $J=1.7\text{ Hz}$ ), 4.27-4.37 (4H, m), 5.32 (1H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 7.07 (1H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 7.25-7.29 (1H, m), 7.46-7.52 (2H, m).

2) 5-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸メチルエステル

5-アミノ-2-メトキシピリジン (2.25 g) と上記2-(3-フルオロ-4-メチルベンゾイル) アミノマロン酸ジエチルエステル (5.11 g) とを用いて、参考例23の2)と同様の方法で1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸メチルエステ

ル体 (2.25 g, 40%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 2.30 (3H, d,  $J=1.7\text{ Hz}$ ), 3.99 (3H, s), 4.06 (3H, s), 6.84 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.18–7.30 (3H, m), 7.62 (1H, dd,  $J=8.8, 2.9\text{ Hz}$ ), 8.18 (1H, d,  $J=2.9\text{ Hz}$ ).

LC-MS  $m/z$ : 343 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

### 3) 表題化合物

上記1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸メチルエステル体 (2.00 g) を用いて、参考例23の3) と同様の方法で表題化合物 (1.78 g, 93%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.25 (3H, d,  $J=1.7\text{ Hz}$ ), 3.92 (3H, s), 7.00 (1H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.18 (1H, dd,  $J=7.8, 1.7\text{ Hz}$ ), 7.27 (1H, dd,  $J=10.5, 1.7\text{ Hz}$ ), 7.37 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.89 (1H, dd,  $J=8.9, 2.8\text{ Hz}$ ), 8.32 (1H, d,  $J=2.8\text{ Hz}$ ), 13.61 (1H, br).

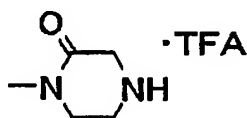
LC-MS  $m/z$ : 329 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

【0212】

【参考例38】 1-メチルピペラジン-2-オントリフルオロ酢酸塩

【0213】

【化51】



【0214】

### 1) 3-オキソピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

2-オキソピペラジン (2.61 g) のテトラヒドロフラン (40 ml) とメタノール (50 ml) の混合溶液に、室温でトリエチルアミン (3.9 ml), ジ-tert-ブチルジカルボナート (6.31 g) を加えて3時間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣にジエチルエーテルを加え、析出した固体を濾取し、3-オキソピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (4.54 g, 87%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.40 (9H, s), 3.15 (2H, br), 3.45 (2H, br), 3.81 (2H, br), 8.03 (1H, br).

LC-MS  $m/z$ : 201 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

### 2) 4-メチル-3-オキソピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

上記3-オキソピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (0.303 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (12 ml) 溶液に、0℃で水素化ナトリウム (ペンタンで洗浄後、乾燥させたもの44.3 mg) を加え10分間攪拌した。反応液にヨウ化メチル (0.141 ml) を加え、室温で20時間攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加えて分液した。さらに、水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去して4-メチル-3-オキソピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (0.308 g, 95%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.46 (9H, s), 2.99 (3H, s), 3.34 (2H, t-like,  $J=5.3\text{ Hz}$ ), 3.65 (2H, t-like,  $J=5.3\text{ Hz}$ ), 4.07 (2H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 215 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

### 3) 表題化合物

上記4-メチル-3-オキシピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.308g)の塩化メチレン(6ml)溶液に、室温でトリフルオロ酢酸(3ml)を加え1.5時間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し乾燥することで表題化合物(0.485g, 定量的)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$  (15:1))  $\delta$ : 2.98 (3H, s), 3.39 (2H, t-like,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 3.54 (2H, t-like,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 3.72 (2H, s).

MS (EI)  $m/z$ : 114 ( $\text{M}^+$ ).

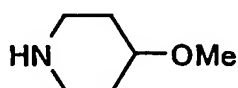
【0215】

[参考例39] 4-メトキシピペリジン塩酸塩

【0216】

【化52】

•HCl



【0217】

1) 4-メトキシピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

4-ヒドロキシ-1-ピペラジンカルボン酸tert-ブチルエステル(2.0g)を用いて、参考例106と同様の方法で4-メトキシピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(1.43g, 67%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.39-1.54 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.81-1.84 (2H, m), 3.05-3.12 (2H, m), 3.31-3.39 (1H, m), 3.35 (3H, s), 3.74-3.77 (2H, m).

2) 表題化合物

上記4-メトキシピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(5.34g)の1,4-ジオキサン(10ml)溶液に、室温で4規定塩酸-ジオキサン溶液(10ml)を加え30分間攪拌した。さらに、4規定塩酸-ジオキサン溶液(20ml)を加え30分間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し、得られた固体を酢酸エチルで洗浄し表題化合物(3.55g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1.68 (2H, m), 1.93 (2H, m), 2.91 (2H, m), 3.08 (2H, m), 3.23 (3H, s), 3.42 (1H, q,  $J=3.90\text{Hz}$ ).

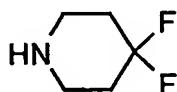
【0218】

[参考例40] 4,4-ジフルオロピペリジン塩酸塩

【0219】

【化53】

•HCl



【0220】

1) N-ベンジル-4,4-ジフルオロピペリジン

アルゴン雰囲気下、1-ベンジル-4-ピペリドン(5.00g)のベンゼン(200ml)溶液に、0℃でジエチルアミノ硫黄トリフルオリド(8.38ml)を滴下し30

分間攪拌後、18時間加熱還流した。0℃冷却下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル）で精製しN-ベンジル-4,4-ジフルオロピペリジン（4.67g, 84%）を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.93-2.04 (4H, m), 2.53-2.55 (4H, m), 3.54 (2H, s), 7.24-7.34 (5H, m).  
MS (EI)  $m/z$ : 211 ( $\text{M}^+$ ).

## 2) 表題化合物

アルゴン雰囲気下、上記N-ベンジル-4,4-ジフルオロピペリジン（4.66g）の塩化メチレン（93ml）溶液に、0℃でクロロ蟻酸1-クロロエチル（2.62ml）を滴下後55℃で2時間攪拌した。空冷後、反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣のメタノール（93ml）溶液を4時間加熱還流した。空冷後、反応溶媒を減圧下留去し表題化合物（3.03g, 87%）を固体として得た。

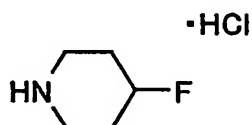
MS (FAB)  $m/z$ : 122 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

【0221】

【参考例41】 4-フルオロピペリジン塩酸塩

【0222】

【化54】



【0223】

## 1) 4-フルオロピペリジン-N-カルボン酸tert-ブチルエステル

アルゴン雰囲気下、4-ヒドロキシ-1-ピペリジincarボン酸tert-ブチルエステル（4.00g）の塩化メチレン（80ml）溶液に、-78℃冷却下[ビス（2-メトキシエチル）アミノ]硫黄トリフルオリド（7.33ml）を滴下し30分間攪拌後、0℃で30分間、さらに室温で2時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とクロロホルムを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-酢酸エチル）で精製し4-フルオロピペリジン-N-カルボン酸tert-ブチルエステル（1.77g, 44%）を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.45 (9H, s), 1.86-1.76 (4H, m), 3.41-3.54 (4H, m), 4.70-4.87 (1H, m).  
MS (EI)  $m/z$ : 203 ( $\text{M}^+$ ).

## 2) 表題化合物

上記4-フルオロピペリジン-N-カルボン酸tert-ブチルエステル（1.74g）を用いて、参考例85の2)と同様の方法で表題化合物（0.870g, 73%）を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.13-1.92 (4H, m), 3.01-3.12 (4H, m), 4.83-4.97 (1H, m).

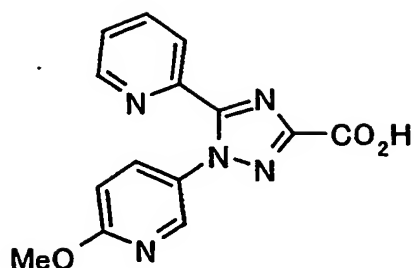
MS (FAB)  $m/z$ : 104 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

【0224】

【参考例42】 1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸

【0225】

## 【化55】



## 【0226】

## 1) 2-(ピリジン-2-カルボニル) アミノマロン酸ジメチルエステル

アミノマロン酸ジメチルエステル塩酸塩 (18.56 g) とトリエチルアミン (35.2 ml) の塩化メチレン (210 ml) 溶液に、0℃で塩化ピコリノイル塩酸塩 (15.0 g) を加え室温で4.5時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と塩化メチレンを加え分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン) で精製し2-(ピリジン-2-カルボニル) アミノマロン酸ジメチルエステル (17.9 g, 84%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.87 (6H, s), 5.43 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.43-7.53 (1H, m), 7.86 (1H, td,  $J=7.7, 1.7$  Hz), 8.16-8.19 (1H, m), 8.94-9.00 (1H, m), 8.58-8.63 (1H, m).

MS (ESI)  $m/z$ : 253 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

## 2) 1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸メチルエステル

5-アミノ-2-メトキシピリジン (5.4 g) の酢酸 (26 ml) と濃塩酸 (6.5 ml) の混合溶液に、0℃で亜硝酸ナトリウム (3.1 g) の水 (20 ml) 溶液をゆっくり滴下後15分間撹拌した。反応液を-15℃に冷却し、上記2-(ピリジン-2-カルボニル) アミノマロン酸ジメチルエステル (10 g) のアセトン (90 ml) 溶液と、炭酸カリウム (54.7 g) の水 (80 ml) 溶液を徐々に加え、0℃で30分間撹拌した。反応液に酢酸エチルを加え分液し、有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム、水、さらに飽和食塩水の順で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をメタノール (200 ml) に溶解し、この溶液に室温でナトリウムメトキシド (356 mg) を加え19時間撹拌した。反応溶媒を減圧下留去し、得られた固体を濾取しメタノールで洗浄し1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸メチルエステル (2.6 g, 21%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.99 (3H, s), 4.04 (3H, s), 6.82 (1H, d, 8.8 Hz), 7.33 (1H, ddd,  $J=7.6, 4.8, 1.1$  Hz), 7.71 (1H, dd,  $J=8.8, 2.7$  Hz), 7.83 (1H, td,  $J=7.8, 1.8$  Hz), 8.22-8.24 (2H, m), 8.43 (1H, dq,  $J=4.7, 0.9$  Hz).

## 3) 表題化合物

上記1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸メチルエステル (2.4 g) のメタノール (20 ml) に溶解し1規定水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え室温で1時間撹拌した。反応液に1規定塩酸水溶液を加え酸性とし、析出固体を濾取し乾燥することにより表題化合物 (1.84 g, 81%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 3.91 (3H, s), 6.95 (1

H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.48 (1H, ddd,  $J=7.5, 4.8, 1.2$  Hz), 7.88 (1H, dd,  $J=8.6, 2.7$  Hz), 8.00 (1H, td,  $J=7.7, 1.7$  Hz), 8.11-8.14 (1H, m), 8.30-8.34 (1H, m), 8.41-8.43 (1H, m).

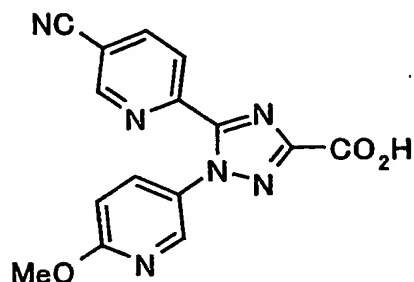
MS (ESI)  $m/z$ : 298 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

【0227】

【参考例 43】 5-(5-シアノ-2-ピリジル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸

【0228】

【化 56】



【0229】

1) 5-ベンジルオキシ-2-メチルピリジン

3-ヒドロキシ-6-メチルピリジン (10.0 g) と炭酸カリウム (38.0) のアセトニトリル (200 ml) 溶液に、室温で臭化ベンジル (10.9 ml) を加え 12 時間撹拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン) で精製し 5-ベンジルオキシ-2-メチルピリジン (4.14 g, 23%) を油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.48 (3H, s), 5.08 (2H, s), 7.05 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.16 (1H, dd,  $J=8.5, 2.9$  Hz), 7.31-7.43 (5H, m), 8.26 (1H, d,  $J=2.9$  Hz).

MS (EI)  $m/z$ : 199 ( $M^+$ ).

2) 2-(5-ベンジルオキシピリジン-2-カルボニル) アミノマロン酸ジメチルエステル

上記 5-ベンジルオキシ-2-メチルピリジン (40 g) のピリジン (200 ml) 溶液に、二酸化セレン (40 g) を加え 24 時間加熱還流した。空冷後、反応液に水とクロロホルムを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、溶媒を減圧下留去し、残渣にトルエンを加え減圧下共沸留去した。得られた残渣を N, N-ジメチルホルムアミド (1 l) に溶解し、トリエチルアミン (83.94 ml)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (42.33 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (29.8 g)、及びアミノマロン酸ジメチルエステル塩酸塩 (37 g) を加えて室温で 164 時間撹拌した。反応液に水と塩化メチレン-メタノール (10 対 1) 混合溶媒を加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、粗結晶を塩化メチレン-ヘキサンより再結晶することにより 2-(5-ベンジルオキシピリジン-2-カルボニル) アミノマロン酸ジメチルエステル (14.7 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3.85 (6H, s), 5.17 (2H, s), 5.42 (1H, d,  $J=7.4$  Hz), 7.33-7.44 (6H, m), 8.11 (1H, d,  $J=9.1$  Hz), 8.32 (1H, d,  $J=6.1$  Hz), 8.72

(1H, d, J=7.4 Hz).

3) 5-(5-ベンジルオキシ-2-ピリジル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸メチルエステル

5-アミノ-2-メトキシピリジン (5.9 g) の酢酸 (27 ml) と濃塩酸 (6.75 ml) 溶液に、0℃冷却下亜硝酸ナトリウム (4.77 g) の水 (17 ml) 溶液を滴下し15分間攪拌した。-15℃に冷却下、反応液に上記2-(5-ベンジルオキシピリジン-2-カルボニル) アミノマロン酸ジメチルエステル (14.7 g) のアセトン (68 ml) 溶液を加え、さらに飽和炭酸カリウム水溶液を反応液のpHが6になるまで徐々に加えた。0℃で30分間攪拌後、反応液に酢酸エチルを加え分液し、有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム、水、及び飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をメタノール (200 ml) に溶解し、室温でナトリウムメトキシド (356 mg) を加え19時間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し得られた粗結晶を濾取し冷却したメタノールで洗浄し5-(5-ベンジルオキシ-2-ピリジル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸メチルエステル (5.3 g, 31%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.01 (3H, s), 4.06 (3H, s), 5.13 (2H, s), 6.82 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.39-7.35 (6H, m), 7.70-7.68 (1H, m), 8.20-8.16 (3H, m)

4) 5-(5-ヒドロキシ-2-ピリジル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸メチルエステル

上記5-(5-ベンジルオキシ-2-ピリジル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸メチルエステル (5.3 g) のメタノール (200 ml), 酢酸 (50 ml), 及び酢酸エチル (300 ml) 混合溶液に、10%パラジウム-炭素 (5 g) を加え水素雰囲気下室温で24時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液溶媒を減圧下留去し得られた粗晶を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶し5-(5-ヒドロキシ-2-ピリジル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸メチルエステル (3.4 g, 81%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.98 (3H, dd, J=19.6, 10.8 Hz), 4.03 (3H, t, J=8.8 Hz), 6.84 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.19 (1H, dd, J=8.3, 2.5 Hz), 7.74 (1H, dd, J=8.8, 2.5 Hz), 7.94 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.03 (1H, d, J=2.5 Hz), 8.19 (1H, d, J=2.5 Hz).

5) 5-(5-シアノ-2-ピリジル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸メチルエステル

上記5-(5-ヒドロキシ-2-ピリジル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸メチルエステル (3.3 g) の塩化メチレン (50 ml) 溶液に、室温でピリジン (1.63 ml) と無水トリフルオロメタンスルホン酸 (2.04 ml) を加え2.5時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と塩化メチレンを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣を1, 2-ジクロロエタン (240 ml) に溶解し、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (15.85 g) とシアン化トリ-n-ブチルスズ (2.89 g) を加え80℃で23時間攪拌した。空冷後、反応液に過剰量のフッ化カリウムとメタノールを加え室温で5時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、反応溶液をセライト濾過後、濾液にクロロホルムを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-クロロホルム)で精製し5-(5-シアノ-2-ピリジル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸メチルエステル (1.73 g, 56%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.00 (3H, s), 4.06 (3H,

s), 6.84 (1H, d,  $J=6.4$  Hz), 7.67 (1H, dd,  $J=8.8, 2.9$  Hz), 8.12 (1H, dd,  $J=8.3, 2.0$  Hz), 8.20 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.46 (1H, dd,  $J=8.3, 1.0$  Hz), 8.65-8.67 (1H, m).

#### 6) 表題化合物

上記5-(5-シアノ-2-ピリジル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸メチルエステル (1.6 g) のテトラヒドロフラン (30 ml) と水 (15 ml) 溶液に、室温で水酸化リチウム-水和物 (290 mg) を加え5.5時間攪拌した。反応液に1規定塩酸水溶液を加え析出晶を濾取し、表題化合物 (1.07 g, 95%) を固体として得た。

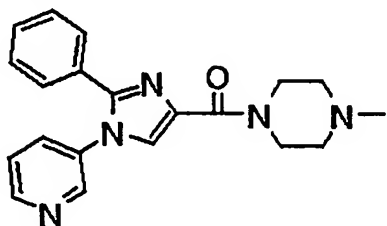
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3.91 (3H, s), 6.96 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.90 (1H, dd,  $J=8.8, 2.5$  Hz), 8.29 (1H, dd,  $J=8.3, 1.0$  Hz), 8.34 (1H, d,  $J=2.5$  Hz), 8.51 (1H, dd,  $J=8.3, 2.0$  Hz), 8.86-8.88 (1H, m).

【0230】

【実施例1】 1-[2-フェニル-1-(3-ピリジル)-1H-イミダゾール-4-カルボニル]-4-メチルピペラジン

【0231】

【化57】



【0232】

参考例1の2-フェニル-1-(3-ピリジル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸 (600 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (20 ml) 溶液に、室温で1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (367 mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (520 mg)、及び1-メチルピペラジン (272 mg) を加え19時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加えて分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) で精製し表題化合物 (443 mg, 56.4%) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.35 (3H, s), 2.52 (4H, t,  $J=5.14$  Hz), 3.84 (2H, br s), 4.43 (2H, br s), 7.30-7.40 (6H, m), 7.55-7.58 (1H, m), 7.78 (1H, s), 8.56 (1H, d,  $J=2.57$  Hz), 8.67 (1H, dd,  $J=4.86, 1.38$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$ : 348 ( $M+H$ ) $^+$ .

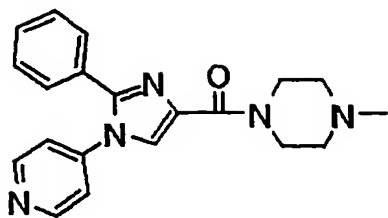
【0233】

【実施例2】 1-[2-フェニル-1-(4-ピリジル)-1H-イミダゾール-4-カルボニル]-4-メチルピペラジン

【0234】



## 【化58】



## 【0235】

参考例2の2-フェニル-1-(4-ピリジル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸(340mg)とN-メチルピペラジン(154mg)を用いて、実施例1と同様の方法で表題化合物(364mg, 81.9%)をアモルファスとして得た。

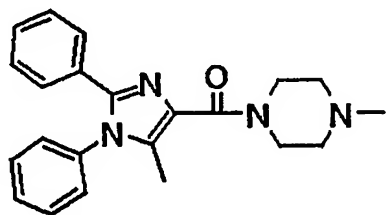
$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.34 (3H, s), 2.51 (4H, t,  $J=5.05\text{Hz}$ ), 3.83 (2H, br s), 4.40 (2H, br s), 7.15 (2H, dd,  $J=4.59, 1.65\text{Hz}$ ), 7.31-7.41 (5H, m), 7.82 (1H, s), 8.67 (2H, dd,  $J=4.59, 1.65\text{Hz}$ ).  
MS (FAB)  $m/z$ : 348 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

## 【0236】

【実施例3】1-(5-メチル-1,2-ジフェニル-1H-イミダゾール-4-カルボニル)-4-メチルピペラジン

## 【0237】

## 【化59】



## 【0238】

参考例3の5-メチル-1,2-ジフェニル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸(400mg)とN-メチルピペラジン(173mg)を用いて、実施例1と同様の方法で表題化合物(140mg, 27.0%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.31 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.53 (4H, t,  $J=5.05\text{Hz}$ ), 4.22 (4H, br s), 7.16-7.23 (5H, m), 7.30-7.33 (2H, m), 7.46-7.48 (3H, m).

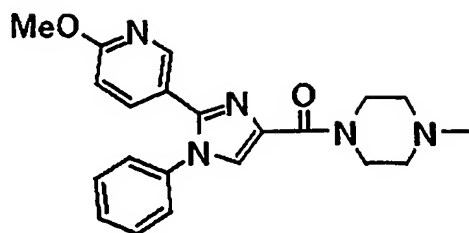
MS (FAB)  $m/z$ : 361 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

## 【0239】

【実施例4】1-[2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-フェニル-1H-イミダゾール-4-カルボニル]-4-メチルピペラジン

## 【0240】

## 【化60】



## 【0241】

参考例4の2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-フェニル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸 (320mg) とN-メチルピペラジン (130mg) を用いて、実施例1と同様の方法で表題化合物 (136mg, 33.4%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.37 (3H, s), 2.55 (4H, t,  $J=4.86\text{Hz}$ ), 4.45 (4H, br s), 3.91 (3H, s), 6.65 (1H, d,  $J=8.81\text{Hz}$ ), 7.24-7.26 (2H, m), 7.44-7.46 (3H, m), 7.56 (1H, dd,  $J=8.81, 2.48\text{Hz}$ ), 7.75 (1H, s), 8.17 (1H, d,  $J=2.02\text{Hz}$ ).

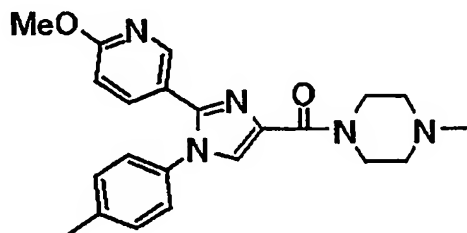
MS (FAB)  $m/z$ : 378 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

## 【0242】

【実施例5】 1-[2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-(4-メチルフェニル)-1H-イミダゾール-4-カルボニル]-4-メチルピペラジン

## 【0243】

## 【化61】



## 【0244】

参考例6の2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-(4-メチルフェニル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸 (800mg) とN-メチルピペラジン (331mg) を用いて、実施例1と同様の方法で表題化合物 (625mg, 61.6%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.34 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.52 (4H, t,  $J=5.05\text{Hz}$ ), 4.42 (4H, br s), 3.91 (3H, s), 6.66 (1H, d,  $J=8.63\text{Hz}$ ), 7.13 (2H, d,  $J=8.26\text{Hz}$ ), 7.24 (2H, d,  $J=8.26\text{Hz}$ ), 7.60 (1H, dd,  $J=8.63, 2.39\text{Hz}$ ), 7.72 (1H, s), 8.17 (1H, d,  $J=2.39\text{Hz}$ ).

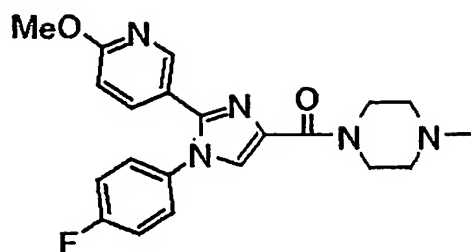
MS (FAB)  $m/z$ : 392 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

## 【0245】

【実施例6】 1-[1-(4-フルオロフェニル)-2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-イミダゾール-4-カルボニル]-4-メチルピペラジン

## 【0246】

## 【化 6 2】



## 【0247】

参考例 7 の 1-(4-フルオロフェニル)-2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸 (680 mg) と N-メチルピペラジン (261 mg) を用いて、実施例 1 と同様の方法で表題化合物 (557 mg, 64.9%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.35 (3H, s), 2.52 (4H, t,  $J=5.05$  Hz), 4.21 (4H, br s), 3.92 (3H, s), 6.6-6.69 (1H, m), 7.12-7.27 (4H, m), 7.58 (1H, dd,  $J=8.72, 2.48$  Hz), 7.72 (1H, s), 8.13-8.14 (1H, m).

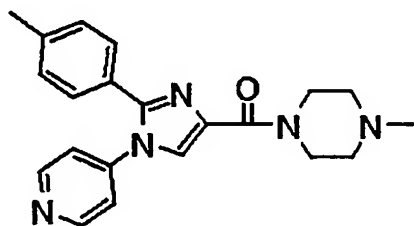
MS (FAB)  $m/z$ : 396 ( $M+H$ ) $^+$ .

## 【0248】

【実施例 7】 1-[2-(4-メチルフェニル)-1-(4-ピリジル)-1H-イミダゾール-4-カルボニル]-4-メチルピペラジン

## 【0249】

## 【化 6 3】



## 【0250】

参考例 8 の 2-(4-メチルフェニル)-1-(4-ピリジル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸 (335 mg) と N-メチルピペラジン (144 mg) を用いて、実施例 1 と同様の方法で表題化合物 (120 mg, 27.7%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.34 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.51 (4H, t,  $J=5.05$  Hz), 3.83 (2H, br s), 4.39 (2H, br s), 7.12-7.16 (4H, m), 7.25 (2H, d,  $J=8.81$  Hz), 7.80 (1H, s), 8.66 (2H, dd,  $J=4.50, 1.56$  Hz).

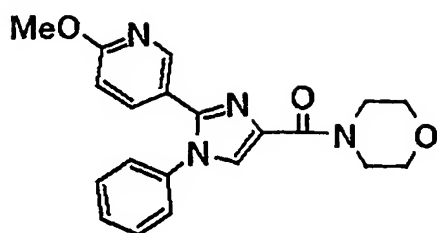
MS (FAB)  $m/z$ : 362 ( $M+H$ ) $^+$ .

## 【0251】

【実施例 8】 4-[2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-フェニル-1H-イミダゾール-4-カルボニル] モルホリン

## 【0252】

## 【化 6 4】



## 【0253】

参考例 4 の 2 - (6 - メトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸 (500 mg) と モルホリン (177 mg) とを用いて、実施例 1 と同様の方法で表題化合物 (564 mg, 91.5%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.80 (4H, m), 4.46 (4H, br s), 3.91 (3H, s), 6.65 (1H, d,  $J=8.63\text{ Hz}$ ), 7.24-7.26 (2H, m), 7.45-7.57 (3H, m), 7.78 (1H, s), 8.17 (1H, d,  $J=2.02\text{ Hz}$ ).

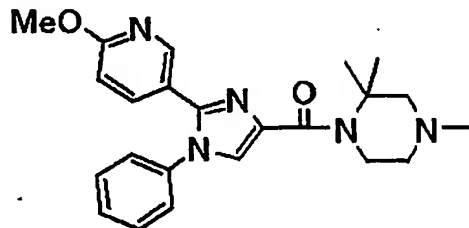
MS (FAB)  $m/z$ : 365 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

## 【0254】

【実施例 9】 1 - [2 - (6 - メトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボニル] - 2, 2, 4 - トリメチルピペラジン

## 【0255】

## 【化 6 5】



## 【0256】

参考例 9 の 1, 3, 3 - トリメチルピペラジン塩酸塩 (487 mg) と 参考例 4 の 2 - (6 - メトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸 (550 mg) とを用いて、実施例 1 と同様の方法で表題化合物 (244 mg, 32.4%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.58 (6H, s), 2.31 (5H, s), 2.59 (2H, t,  $J=5.14\text{ Hz}$ ), 3.91 (3H, s), 4.13 (2H, t,  $J=5.14\text{ Hz}$ ), 6.63 (1H, d,  $J=8.63\text{ Hz}$ ), 7.22-7.25 (2H, m), 7.43-7.45 (3H, m), 7.55 (1H, dd,  $J=8.63, 2.39\text{ Hz}$ ), 7.64 (1H, s), 8.16 (1H, d,  $J=2.39\text{ Hz}$ ).

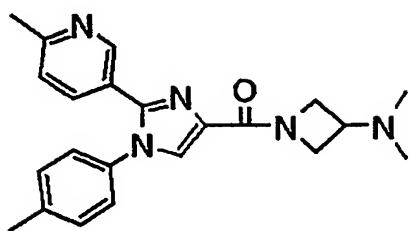
MS (FAB)  $m/z$ : 406 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

## 【0257】

【実施例 10】 1 - [1 - (4 - メチルフェニル) - 2 - (6 - メチル - 3 - ピリジル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボニル] - 3 - ジメチルアミノアゼチジン

## 【0258】

## 【化 66】



## 【0259】

参考例 11 の 1-(4-メチルフェニル)-2-(6-メチル-3-ピリジル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸 (277 mg) と参考例 34 のアゼチジン-3-イルジメチルアミン塩酸塩 (180 mg) とを用いて、実施例 1 と同様の方法で表題化合物 (260 mg, 73.3%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.23 (6H, s), 2.41 (1H, s), 2.53 (3H, s), 3.18 (1H, m), 4.02-4.07 (1H, m), 4.19-4.25 (1H, m), 4.51-4.56 (1H, m), 4.78-4.84 (1H, m), 7.05-7.12 (3H, m), 7.22-7.26 (2H, m), 7.58 (1H, dd,  $J=7.98, 2.29\text{ Hz}$ ), 8.50 (1H, d,  $J=2.02\text{ Hz}$ ).

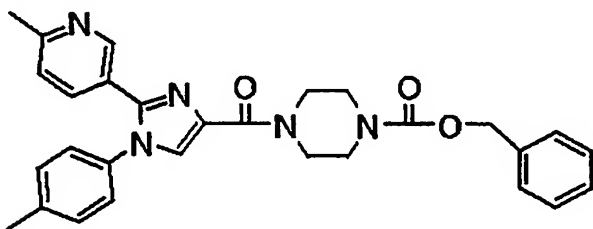
MS (FAB)  $m/z$ : 376 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

## 【0260】

【実施例 11】 4-[1-(4-メチルフェニル)-2-(6-メチル-3-ピリジル)-1H-イミダゾール-4-カルボニル] ピペラジン-1-カルボン酸ベンジルエステル

## 【0261】

## 【化 67】



## 【0262】

参考例 11 の 1-(4-メチルフェニル)-2-(6-メチル-3-ピリジル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸 (300 mg) とピペラジン-1-カルボン酸ベンジルエステル (222  $\mu\text{l}$ ) とを用いて、実施例 1 と同様の方法で表題化合物 (290 mg, 57.2%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.41 (3H, s), 2.53 (3H, s), 3.63 (4H, m), 3.78 (2H, br s), 4.40 (2H, br s), 5.17 (2H, s), 7.07-7.13 (3H, m), 7.25-7.26 (2H, m), 7.30-7.39 (5H, m), 7.62 (1H, d,  $J=8.26\text{ Hz}$ ), 7.76 (1H, s), 8.42 (1H, d,  $J=1.84\text{ Hz}$ ).

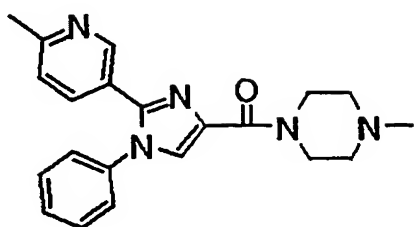
MS (FAB)  $m/z$ : 496 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

## 【0263】

【実施例 12】 1-[2-(6-メチル-3-ピリジル)-1-フェニル-1H-イミダゾール-4-カルボニル]-4-メチルピペラジン

## 【0264】

## 【化 68】



## 【0265】

参考例 10 の 2 - (6 - メチル - 3 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸 (280 mg) と N - メチルピペラジン (127 mg) を用いて、実施例 1 と同様の方法で表題化合物 (212 mg, 55.4%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.35 (3H, s), 2.53 (3H, s), 7.07 (1H, d,  $J=8.08\text{ Hz}$ ), 7.23-7.26 (2H, m), 7.43-7.46 (3H, m), 7.58 (1H, dd,  $J=2.20, 8.08\text{ Hz}$ ), 7.77 (1H, s), 8.47 (1H, d,  $J=2.20\text{ Hz}$ ).

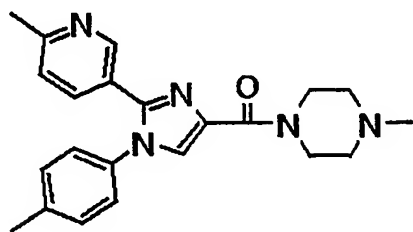
MS (FAB)  $m/z$ : 362 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

## 【0266】

【実施例 13】 1 - [1 - (4 - メチルフェニル) - 2 - (6 - メチル - 3 - ピリジル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボニル] - 4 - メチルピペラジン

## 【0267】

## 【化 69】



## 【0268】

参考例 11 の 1 - (4 - メチルフェニル) - 2 - (6 - メチル - 3 - ピリジル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸 (1.0 g) と N - メチルピペラジン (453 mg) を用いて、実施例 1 と同様の方法で表題化合物 (650 mg, 45.9%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.36 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.53 (3H, s), 7.06-7.14 (3H, m), 7.23 (2H, d,  $J=8.07\text{ Hz}$ ), 7.62 (2H, dd,  $J=8.07, 2.20\text{ Hz}$ ), 7.74 (1H, s), 8.45 (1H, d,  $J=2.20\text{ Hz}$ ).

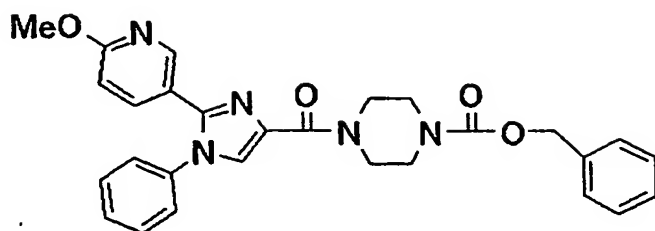
MS (FAB)  $m/z$ : 376 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

## 【0269】

【実施例 14】 4 - [2 - (6 - メトキシ - 3 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボニル] ピペラジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル

## 【0270】

【化70】



【0271】

参考例4の2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-フェニル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸(500mg)とピペラジン-1-カルボン酸ベンジルエステル(447mg)とを用いて、実施例1と同様の方法で表題化合物(821mg, 97.6%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.62-3.65 (4H, m), 3.79 (2H, br s), 3.91 (3H, s), 4.43 (2H, br s), 5.17 (2H, s), 6.65 (1H, d,  $J=8.81\text{Hz}$ ), 7.23-7.26 (2H, m), 7.32-7.39 (5H, m), 7.44-7.46 (3H, m), 7.78 (1H, s), 8.15 (1H, d,  $J=2.57\text{Hz}$ ).

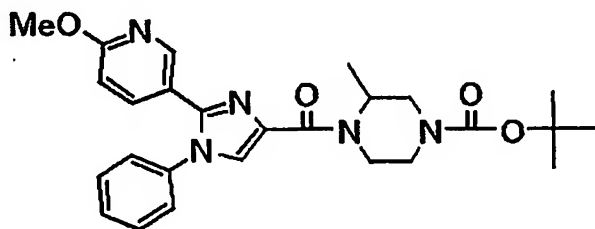
MS (FAB)  $m/z$ : 498 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

【0272】

【実施例15】4-[2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-フェニル-1H-イミダゾール-4-カルボニル]-3-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

【0273】

【化71】



【0274】

参考例4の2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-フェニル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸(700mg)と参考例12の1)の3-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(568mg)とを用いて、実施例1と同様の方法で表題化合物(940mg, 83.1%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.34 (3H, d,  $J=6.06\text{Hz}$ ), 1.49 (9H, s), 1.70 (3H, br s), 3.01 (1H, br s), 3.15 (1H, br s), 3.92 (5H, s), 7.23-7.27 (2H, m), 7.44-7.53 (3H, m), 7.76 (1H, s), 8.18 (1H, br s).

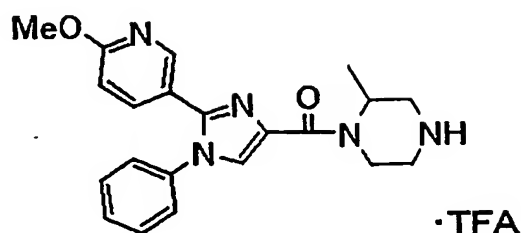
MS (FAB)  $m/z$ : 392 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

【0275】

【実施例16】1-[2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-フェニル-1H-イミダゾール-4-カルボニル]-2-メチルピペラジントリフルオロ酢酸塩

【0276】

## 【化72】



## 【0277】

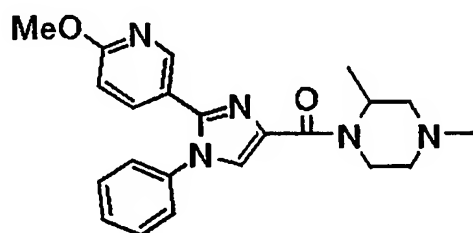
実施例15の4-〔2-〔6-メトキシ-3-ピリジル〕-1-フェニル-1H-イミダゾール-4-カルボニル〕-3-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(700mg)のトリフルオロ酢酸(10ml)溶液を室温で3時間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し表題化合物(890mg, 定量的)をアモルファスとして得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.55 (3H, d,  $J=7.16\text{Hz}$ ), 3.18-3.62 (7H, m), 3.92 (3H, s), 6.68 (1H, d,  $J=8.81\text{Hz}$ ), 7.24-7.28 (2H, m), 7.46-7.51 (3H, m), 7.56 (1H, dd,  $J=8.81, 2.20\text{Hz}$ ), 7.81 (1H, s), 8.17 (1H, d,  $J=2.20\text{Hz}$ ).  
 MS (FAB)  $m/z$ : 378 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

## 【0278】

【実施例17】 1-〔2-〔6-メトキシ-3-ピリジル〕-1-フェニル-1H-イミダゾール-4-カルボニル〕-2,4-ジメチルピペラジン

## 【0279】

## 【化73】



## 【0280】

実施例16の1-〔2-〔6-メトキシ-3-ピリジル〕-1-フェニル-1H-イミダゾール-4-カルボニル〕-2-メチルピペラジントリフルオロ酢酸(600mg)の塩化メチレン(50ml)溶液に36%ホルムアルデヒド液(83 $\mu$ l)とトリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム(316mg)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と塩化メチレンを加え分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)で精製し表題化合物(260mg, 70%)をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.45 (3H, d,  $J=6.06\text{Hz}$ ), 2.10 (2H, t,  $J=11.16\text{Hz}$ ), 2.24-2.29 (2H, m), 2.29 (3H, s), 3.91 (3H, s), 6.64 (1H, d,  $J=8.81\text{Hz}$ ), 7.24-7.28 (2H, m), 7.42-7.46 (3H, m), 7.74 (1H, s), 8.19 (1H, d,  $J=2.20\text{Hz}$ ).  
 MS (FAB)  $m/z$ : 392 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

## 【0281】

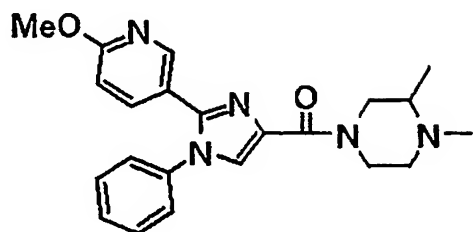
【実施例18】 1-〔2-〔6-メトキシ-3-ピリジル〕-1-フェニル-1H-イミ



ダゾール-4-カルボニル]-3, 4-ジメチルピペラジン

【0282】

【化74】



【0283】

参考例4の2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-フェニル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸(400mg)と参考例12の1, 2-ジメチルピペラジントリフルオロ酢酸塩(602mg)とを用いて、実施例1と同様の方法で表題化合物(230mg, 43.6%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.14 (3H, d,  $J=6.24\text{Hz}$ ), 1.76 (1H, br s), 1.84 (1H, br s), 2.22 (1H, br s), 2.31 (3H, s), 2.87 (1H, d,  $J=11.74\text{Hz}$ ), 3.91 (3H, s), 4.51 (1H, s), 5.20-5.33 (1H, m), 6.64 (1H, d,  $J=8.63\text{Hz}$ ), 7.23-7.29 (2H, m), 7.42-7.46 (3H, m), 7.54 (1H, br s), 7.75 (1H, s), 8.18 (1H, br s).

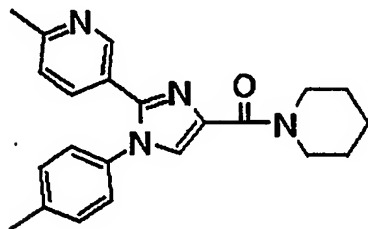
MS (FAB)  $m/z$ : 392 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

【0284】

【実施例19】 1-[1-(4-メチルフェニル)-2-(6-メチル-3-ピリジル)-1H-イミダゾール-4-カルボニル]ピペリジン

【0285】

【化75】



【0286】

参考例11の1-(4-メチルフェニル)-2-(6-メチル-3-ピリジル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸(200mg)とピペリジン(90 $\mu$ l)とを用いて、実施例1と同様の方法で表題化合物(171mg, 62.9%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.62-1.70 (10H, m), 2.40 (3H, s), 2.53 (3H, s), 7.05-7.12 (3H, m), 7.21-7.26 (2H, m), 7.60-7.65 (1H, m), 7.69 (1H, s), 8.45 (1H, d,  $J=1.84\text{Hz}$ ).

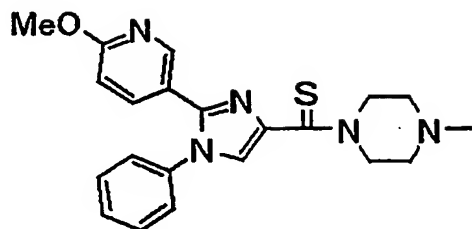
MS (FAB)  $m/z$ : 361 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

【0287】

【実施例20】 1-[2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-フェニル-1H-イミダゾール-4-チオカルボニル]-4-メチルピペラジン

【0288】

## 【化76】



## 【0289】

実施例4の1-[2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-フェニル-1H-イミダゾール-4-カルボニル]-4-メチルピペラジン(280mg)のベンゼン(50ml)溶液に、2,4-ビス(4-メトキシフェニル)-1,3,2,4-ジチアジホスフェタン-2,4-ジスルフィド(ローソン試薬, 300mg)を加え、85℃で6時間攪拌した。空冷後、反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)で精製し表題化合物(205mg, 70.4%)をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.39 (3H, s), 2.66 (4H, br s), 3.91 (3H, s), 4.48 (4H, br s), 7.25-7.29 (2H, m), 7.43-7.46 (3H, m), 7.53 (1H, dd,  $J=8.81, 2.39\text{ Hz}$ ), 7.88 (1H, s), 8.15 (1H, d,  $J=1.84\text{ Hz}$ ).

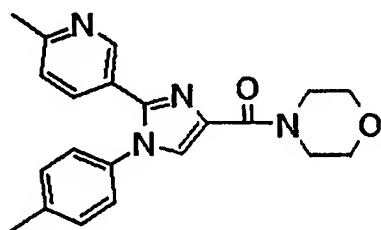
MS (FAB)  $m/z$ : 394 (M+H) $^+$ .

## 【0290】

【実施例21】 4-[1-(4-メチルフェニル)-2-(6-メチル-3-ピリジル)-1H-イミダゾール-4-カルボニル] モルホリン

## 【0291】

## 【化77】



## 【0292】

参考例11の4-[1-(4-メチルフェニル)-2-(6-メチル-3-ピリジル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸(200mg)とモルホリン(79 $\mu$ l)とを用いて、実施例1と同様の方法で表題化合物(112mg, 45.3%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.60 (4H, br s), 2.41 (3H, s), 2.53 (3H, s), 3.80 (4H, br s), 7.06-7.13 (3H, m), 7.22-7.26 (2H, m), 7.59-7.63 (1H, m), 7.77 (1H, s), 8.44 (1H, d,  $J=2.02\text{ Hz}$ ).

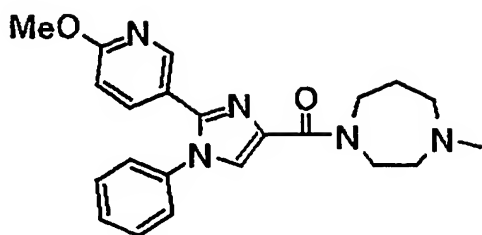
MS (FAB)  $m/z$ : 363 (M+H) $^+$ .

## 【0293】

【実施例22】 1-[2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-フェニル-1H-イミダゾール-4-カルボニル]-4-メチル[1,4]ジアゼパン

## 【0294】

## 【化78】



## 【0295】

参考例4の2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-フェニル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸 (300mg) と1-メチルホモピペラジン (152  $\mu$ l) とを用いて、実施例1と同様の方法で表題化合物 (238mg, 59.6%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.10 (2H, br s), 2.44 (3H, s), 2.65-2.71 (1H, m), 2.77-2.81 (1H, m), 2.89-2.93 (1H, m), 3.77-3.86 (2H, m), 3.92 (3H, s), 4.27-4.37 (2H, m), 6.64 (1H, d,  $J=8.76\text{Hz}$ ), 7.24-7.27 (2H, m), 7.42-7.58 (1H, m), 7.75 (1H, d,  $J=5.87\text{Hz}$ ), 8.17-8.19 (2H, m).

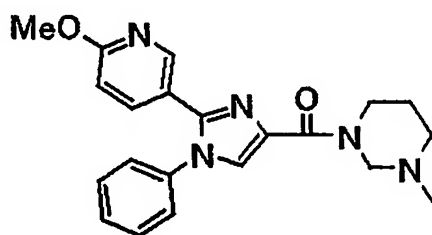
MS (FAB)  $m/z$ : 392 (M+H) $^+$ .

## 【0296】

【実施例23】 1-[2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-フェニル-1H-イミダゾール-4-カルボニル]-3-メチルヘキサヒドロピリミジン

## 【0297】

## 【化79】



## 【0298】

参考例4の2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-フェニル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸 (300mg) と参考例13の1-メチルヘキサヒドロピリミジン (153mg) とを用いて、実施例1と同様の方法で表題化合物 (331mg, 86%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.74-1.84 (4H, m), 2.37 (3H, s), 2.75 (2H, t,  $J=5.69\text{Hz}$ ), 3.78 (1H, br s), 3.91 (3H, s), 7.23-7.26 (2H, m), 7.42-7.54 (3H, m), 7.57 (1H, dd,  $J=8.81, 2.39\text{Hz}$ ), 7.77 (1H, s), 8.17 (1H, t,  $J=1.84\text{Hz}$ ).

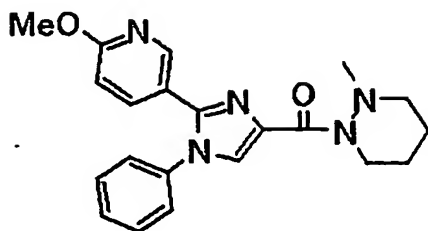
MS (FAB)  $m/z$ : 378 (M+H) $^+$ .

## 【0299】

【実施例24】 1-[2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-フェニル-1H-イミダゾール-4-カルボニル]-2-メチルヘキサヒドロピリダジン

## 【0300】

## 【化 80】



## 【0301】

参考例 4 の 2- (6-メトキシ-3-ピリジル) -1-フェニル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸 (400 mg) と参考例 14 の 1-メチルヘキサヒドロピリダジン (204 mg) とを用いて、実施例 1 と同様の方法で表題化合物 (212 mg, 41.2%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.39-1.43 (1H, m), 1.70-1.79 (1H, m), 1.97-2.02 (1H, m), 2.75 (3H, s), 2.87-2.92 (1H, m), 3.09-3.18 (1H, m), 3.89 (3H, s), 4.52-4.57 (1H, m), 6.66 (1H, d,  $J=8.63\text{ Hz}$ ), 7.25-7.27 (2H, m), 7.43-7.48 (3H, m), 7.82 (1H, d,  $J=8.63\text{ Hz}$ ), 7.95 (1H, s), 8.09 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ )

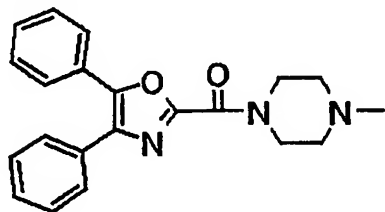
MS (FAB)  $m/z$ : 378 ( $M+H$ ) $^+$ .

## 【0302】

【実施例 25】 1- (4, 5-ジフェニルオキサゾール-2-カルボニル) -4-メチルピペラジン

## 【0303】

## 【化 81】



## 【0304】

## 1) 表題化合物

参考例 17 の 4, 5-ジフェニルオキサゾール-2-カルボン酸エチルエステル (200 mg) の N-メチルピペラジン (2 ml) 溶液に、80℃で 3.5 時間攪拌した。空冷後、反応溶媒を減圧下留去し得られた残留物をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (クロロホルム-7 規定アンモニア/メタノール) で精製し表題化合物 (176 mg, 74%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.33 (3H, s), 2.51 (4H, t,  $J=4.7\text{ Hz}$ ), 3.85 (2H, t,  $J=4.7\text{ Hz}$ ), 4.29 (2H, t,  $J=4.7\text{ Hz}$ ), 7.33-7.40 (6H, m), 7.64-7.67 (4H, m)

MS (EI)  $m/z$ : 347 ( $M^+$ ).

## 2) 表題化合物の塩酸塩

上記 1- (4, 5-ジフェニルオキサゾール-2-カルボニル) -4-メチルピペラジン (173 mg) のエタノール (2 ml) 溶液に、室温で 1 M 塩酸-エタノール溶液 (0

55 ml) を加え 2 時間撹拌した。反応液にエーテルを加え、生じた固体を濾取後、乾燥し表題化合物 (168 mg, 86%) を固体として得た。

MS (EI)  $m/z$ : 347 ( $M^+$ ).

元素分析:  $C_{21}H_{21}N_3O_2 \cdot 1.0 HCl \cdot 0.5 H_2O$  として

理論値: C, 64.20; H, 5.90; N, 10.70; Cl, 9.02.

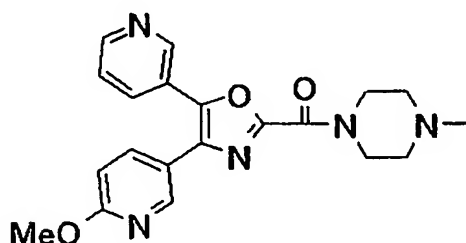
実測値: C, 64.26; H, 5.88; N, 10.75; Cl, 9.11.

【0305】

【実施例 26】 1-[4-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(3-ピリジル)オキサゾール-2-カルボニル]-4-メチルピペラジン

【0306】

【化 82】



【0307】

参考例 15 の 4-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(3-ピリジル)オキサゾール-2-カルボン酸エチルエステル (0.25 g) の N-メチルピペラジン (2 ml) 溶液を 80℃ で 2 時間半撹拌した。空冷後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加え分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) で精製し表題化合物 (0.1 g, 34%) を固体として得た。

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 2.35 (3H, s), 2.53 (4H, br s), 3.87 (2H, br s), 3.98 (3H, s), 4.27 (2H, br s), 6.81 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.36 (1H, dd,  $J=7.8$ , 4.7 Hz), 7.80 (1H, dd,  $J=8.6$ , 2.5 Hz), 7.98 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 8.45 (1H, s), 8.63 (1H, d,  $J=4.7$  Hz), 8.89 (1H, s). MS (EI)  $m/z$ : 380 ( $M^+$ ).

元素分析:  $C_{20}H_{21}N_5O_3$  として、

理論値: C, 63.31; H, 5.45; N, 18.46.

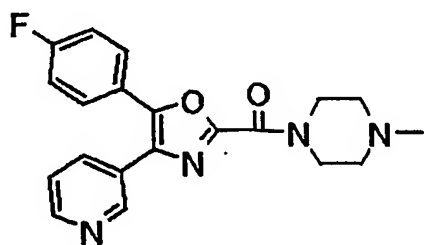
実測値: C, 63.00; H, 5.52; N, 18.24.

【0308】

【実施例 27】 1-[5-(4-フルオロフェニル)-4-(3-ピリジル)オキサゾール-2-カルボニル]-4-メチルピペラジン

【0309】

【化 83】



## 【0310】

## 1) 表題化合物

参考例16の5-(4-フルオロフェニル)-4-(3-ピリジル)オキサゾール-2-カルボン酸エチルエステル(0.21g)とN-メチルピペラジン(2ml)を用いて、実施例26と同様の方法で表題化合物(0.21g, 85%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.35 (3H, s), 2.53 (4H, t,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 3.86 (2H, br s), 4.28 (2H, br s), 7.11 (2H, t,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.35 (1H, dd,  $J=8.0, 4.9\text{Hz}$ ), 7.62-7.66 (2H, m), 7.94 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 8.61 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 8.88 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ).

## 2) 表題化合物の塩酸塩

上記1-[5-(4-フルオロフェニル)-4-(3-ピリジル)オキサゾール-2-カルボニル]-4-メチルピペラジン(0.21g)を用いて、実施例25の2)と同様の方法で表題化合物の塩酸塩(170mg, 67%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.82 (3H, s), 3.53 (4H, m), 4.57-4.61 (2H, m), 5.11-5.15 (2H, m), 7.40 (2H, t,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.61 (1H, m), 7.67-7.70 (2H, m), 8.11 (1H, m), 8.68 (1H, s), 8.87 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 367 ( $M+H$ ) $^+$ .

元素分析:  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ として、

理論値: C, 51.51; H, 5.19; N, 12.01; F, 4.07; Cl, 15.20.

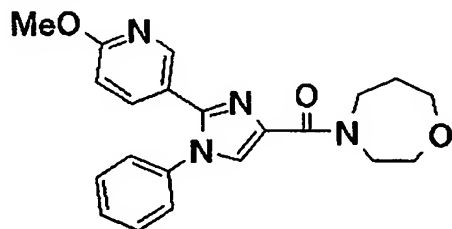
実測値: C, 51.83; H, 5.10; N, 11.99; F, 4.11; Cl, 15.01.

## 【0311】

[実施例28] 4-[2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-フェニル-1H-イミダゾール-4-カルボニル]-1,4-オキサゼパン

## 【0312】

## 【化84】



## 【0313】

参考例4の2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-フェニル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸(350mg)と参考例19の1,4-オキサゼパン(206mg)を用いて、実施例1と同様の方法で表題化合物(341mg, 76%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.05-2.17 (2H, m), 3.82-3.86 (5H, m), 3.91 (3H, s), 3.94-3.97 (1H, m), 4.34-4.40 (2H, m), 6.64 (1H, dd,  $J=8.81, 0.73\text{Hz}$ ), 7.26-7.27 (2H, m), 7.43-7.47 (3H, m), 7.54 (1H, d,  $J=8.26\text{Hz}$ ), 7.78 (1H, s), 8.17 (1H, d,  $J=6.42\text{Hz}$ ).

MS (FAB)  $m/z$ : 379 ( $M+H$ ) $^+$ .

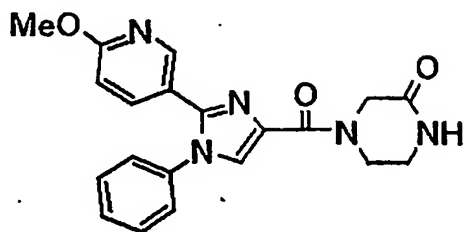
## 【0314】

[実施例29] 1-[2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-フェニル-1H-イミ

ダゾール-4-カルボニル]-3-オキソピペラジン

【0315】

【化85】



【0316】

参考例4の2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-フェニル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸(442mg)とピペラジン-2-オン(150mg)を用いて、実施例1と同様の方法で表題化合物(461mg、81.6%)を固体として得た。

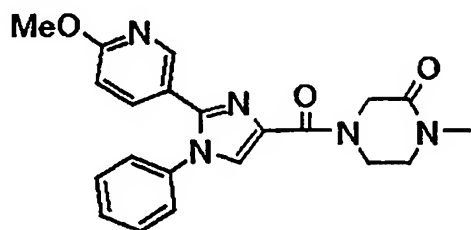
$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.54 (2H, br s), 3.91 (3H, s), 4.00 (1H, br s), 4.45 (1H, br s), 4.70 (1H, br s), 5.12 (1H, br s), 6.66 (1H, d,  $J=8.81\text{Hz}$ ), 7.24-7.27 (3H, m), 7.44-7.48 (3H, m), 7.81 (1H, s), 8.13 (1H, br s). MS (FAB)  $m/z$ : 378 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

【0317】

【実施例30】 1-[2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-フェニル-1H-イミダゾール-4-カルボニル]-4-メチル-3-オキソピペラジン

【0318】

【化86】



【0319】

参考例4の2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-フェニル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸(500mg)と参考例38の1-メチルピペラジン-2-オントリフルオロ酢酸塩(425mg)を用いて、実施例1と同様の方法で表題化合物(448mg、67.7%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.03 (3H, s), 3.49 (2H, br s), 3.91 (3H, s), 4.02 (1H, br s), 4.43 (1H, br s), 4.71 (1H, br s), 5.07 (1H, s), 6.66 (1H, d,  $J=8.63\text{Hz}$ ), 7.24-7.26 (2H, m), 7.45-7.48 (3H, m), 7.67 (1H, br s), 7.79 (1H, s), 8.11 (1H, br s).

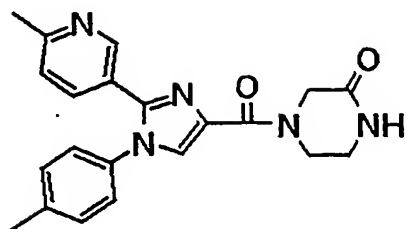
MS (FAB)  $m/z$ : 392 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

【0320】

【実施例31】 1-[1-(4-メチルフェニル)-2-(6-メチル-3-ピリジル)-1H-イミダゾール-4-カルボニル]-3-オキソピペラジン

【0321】

## 【化 87】



## 【0322】

参考例 11 の 1-(4-メチルフェニル)-2-(6-メチル-3-ピリジル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸 (439 mg) とピペラジン-2-オン (150 mg) を用いて、実施例 1 と同様の方法で表題化合物 (603 mg, 定量的) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.41 (3H, s), 2.54 (3H, s), 3.55 (2H, br s), 4.01 (1H, br s), 4.45 (1H, br s), 4.70 (1H, br s), 5.13 (1H, br s), 7.08-7.14 (3H, m), 7.23-7.28 (3H, m), 7.80 (1H, s), 8.38 (1H, m).

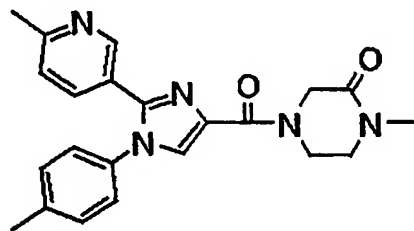
MS (FAB)  $m/z$ : 376 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

## 【0323】

【実施例 32】 1-[1-(4-メチルフェニル)-2-(6-メチル-3-ピリジル)-1H-イミダゾール-4-カルボニル]-4-メチル-3-オキソピペラジン

## 【0324】

## 【化 88】



## 【0325】

実施例 31 の 1-[1-(4-メチルフェニル)-2-(6-メチル-3-ピリジル)-1H-イミダゾール-4-カルボニル]-3-オキソピペラジン (500 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (15 ml) 溶液に、氷冷下 60% 水素化ナトリウム (63.9 mg) を加え 10 分間攪拌した。反応液にヨウ化メチル (124  $\mu\text{l}$ ) を加え 1 時間攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え分液した。水層をさらにテトラヒドロフランで抽出し、有機層を合わせ無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、濾液溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) で精製し表題化合物 (283 mg, 54.6%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.41 (3H, s), 2.54 (3H, s), 3.03 (3H, s), 3.50 (2H, br s), 4.02 (1H, br s), 4.42 (1H, br s), 4.71 (1H, br s), 5.07 (1H, br s), 7.08-7.13 (3H, m), 7.23-7.27 (3H, m), 7.78 (1H, s), 8.36 (1H, m).

MS (FAB)  $m/z$ : 390 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

## 【0326】

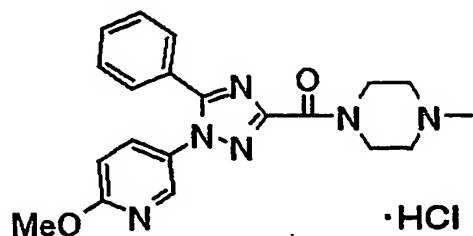
【実施例 33】 1-[1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-フェニル-1H-1,



2, 4-トリアゾール-3-カルボニル]-4-メチルピペラジン塩酸塩

【0327】

【化89】



【0328】

参考例23の1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-フェニル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸(150mg)、トリエチルアミン(107 $\mu$ l)、N-メチルピペラジン(68 $\mu$ l)、及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(90mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(4ml)溶液に、0℃で1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(127mg)を加え、室温で13.5時間攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、濾液溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)で精製し得られた油状物をジエチルエーテル(4ml)に溶解し、0℃で1規定塩酸-エタノール溶液(0.61ml)を加え10分間攪拌した。析出固体を濾取後、乾燥し表題化合物(101mg, 48%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.77 (3H, s), 3.12 (2H, br m), 3.25-3.65 (4H, br m), 3.90 (3H, s), 4.58 (2H, br m), 7.00 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.43-7.51 (5H, m), 7.86 (1H, dd,  $J=8.8, 2.7\text{ Hz}$ ), 8.31 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 11.30 (1H, br s).

LC-MSm/z: 379 ( $M+H$ ) $^+$ .

元素分析:  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$ として、

理論値: C, 57.90; H, 5.59; N, 20.26; Cl, 8.55.

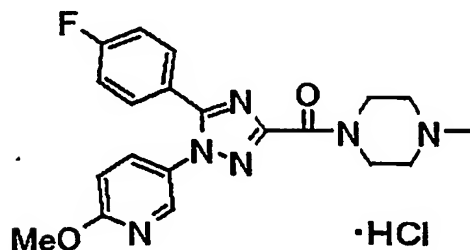
実測値: C, 57.72; H, 5.60; N, 20.04; Cl, 8.27.

【0329】

【実施例34】 1-[5-(4-フルオロフェニル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボニル]-4-メチルピペラジン塩酸塩

【0330】

【化90】



【0331】

参考例24の5-(4-フルオロフェニル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸(200mg)とN-メチルピペラジン(85 $\mu$ l)を用いて、実施例33と同様の方法で表題化合物(219mg, 79%)

を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.77 (3H, s), 3.13 (2H, br m), 3.25-3.65 (4H, br m), 3.90 (3H, s), 4.57 (2H, br m), 6.99 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.31 (2H, t,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.56 (2H, dd,  $J=8.8, 5.6\text{ Hz}$ ), 7.86 (1H, dt,  $J=8.8, 1.3\text{ Hz}$ ), 8.32 (1H, d,  $J=2.5\text{ Hz}$ ), 11.17 (1H, br s).

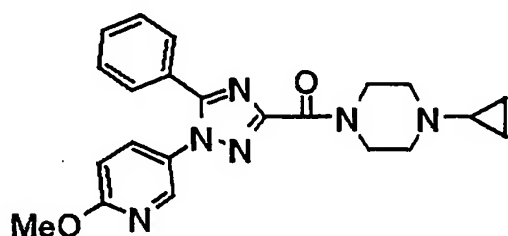
MS (FAB)  $m/z$ : 397 ( $M+H$ ) $^+$ .

【0332】

【実施例35】 1-[1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-フェニル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボニル]-4-シクロプロピルピペラジン

【0333】

【化91】



【0334】

参考例23の1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-フェニル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸 (150mg) と参考例33のN-シクロプロピルピペラジン塩酸塩 (112mg) とを用いて、実施例1と同様の方法で表題化合物 (165mg, 88%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, CDCl $_3$ )  $\delta$ : 0.42-0.51 (4H, m), 2.68-2.73 (4H, m), 3.82 (2H, m), 3.91 (2H, m), 3.98 (3H, s), 6.81 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.39 (2H, m), 7.44 (1H, m), 7.52 (2H, m), 7.61 (1H, dd,  $J=8.8, 2.7\text{ Hz}$ ).

MS (EI)  $m/z$ : 404 ( $M^+$ ).

元素分析: C $_{22}$ H $_{24}$ N $_6$ O $_2$  · 0.25H $_2$ Oとして、

理論値: C, 64.61; H, 6.04; N, 20.54.

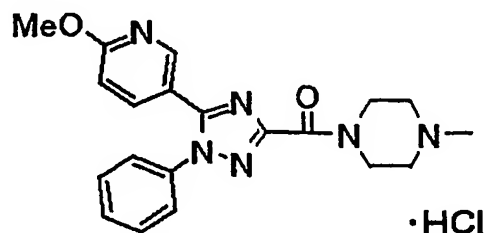
実測値: C, 64.47; H, 5.96; N, 20.40.

【0335】

【実施例36】 1-[5-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-フェニル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボニル]-4-メチルピペラジン塩酸塩

【0336】

【化92】



【0337】

参考例25の5-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-フェニル-1H-1,2,4-

ートリアゾール-3-カルボン酸 (150 mg) とN-メチルピペラジン (68  $\mu$ l) を用いて、実施例33と同様の方法で表題化合物 (140 mg, 66%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.75 (3H, s), 3.17 (2H, br m), 3.25-3.45 (4H, br m), 3.87 (3H, s), 4.57 (2H, br m), 6.89 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.51-7.53 (2H, m), 7.56-7.58 (2H, m), 7.72 (1H, dd,  $J=8.8, 2.5$  Hz), 8.25 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 10.89 (1H, br s).

MS (ESI)  $m/z$ : 379 ( $M+H$ ) $^+$ .

元素分析:  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として、

理論値: C, 55.49; H, 5.82; N, 19.41; Cl, 8.19.

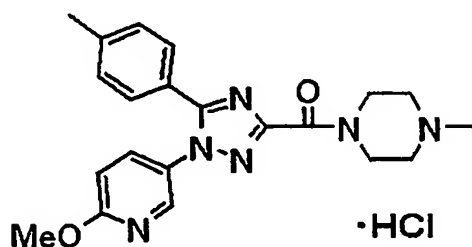
実測値: C, 55.35; H, 5.72; N, 19.22; Cl, 8.02.

【0338】

【実施例37】 1-[1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(4-メチルフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボニル]-4-メチルピペラジン塩酸塩

【0339】

【化93】



【0340】

参考例26の1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(4-メチルフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸 (150 mg) とN-メチルピペラジン (64  $\mu$ l) を用いて、実施例33と同様の方法で表題化合物 (167 mg, 81%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.33 (3H, s), 2.76 (3H, s), 3.14 (2H, br m), 3.25-3.65 (4H, br m), 3.91 (3H, s), 4.57 (2H, br m), 7.00 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.26 (2H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.39 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.86 (1H, dd,  $J=8.8, 2.7$  Hz), 8.31 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 11.01 (1H, br s).

MS (ESI)  $m/z$ : 393 ( $M+H$ ) $^+$ .

元素分析:  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$ として、

理論値: C, 58.81; H, 5.87; N, 19.59; Cl, 8.27.

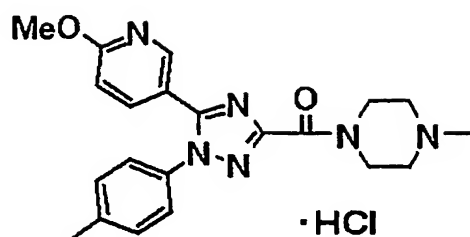
実測値: C, 58.47; H, 5.89; N, 19.28; Cl, 8.19.

【0341】

【実施例38】 1-[5-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-(4-メチルフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボニル]-4-メチルピペラジン塩酸塩

【0342】

## 【化94】



## 【0343】

参考例27の5-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-(4-メチルフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸(150mg)とN-メチルピペラジン(64 $\mu$ l)を用いて、実施例33と同様の方法で表題化合物(148mg, 72%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.40 (3H, s), 2.77 (3H, s), 3.15-3.45 (4H, br m), 3.37 (2H, br m), 3.87 (3H, s), 4.59 (2H, br m), 6.89 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.35-7.41 (4H, m), 7.73 (1H, dd,  $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.26 (1H, d,  $J=2.5\text{ Hz}$ ), 11.38 (1H, br s).

LC-MS  $m/z$ : 393 ( $M+H$ ) $^+$ .

元素分析:  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$ として、

理論値: C, 58.81; H, 5.87; N, 19.59.

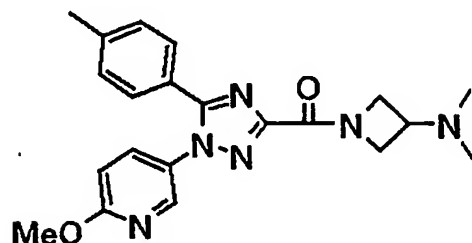
実測値: C, 58.66; H, 5.91; N, 19.28.

## 【0344】

【実施例39】 1-[1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(4-メチルフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボニル]-3-ジメチルアミノアゼチジン

## 【0345】

## 【化95】



## 【0346】

参考例26の1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(4-メチルフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸(100mg)と参考例34の3-ジメチルアミノアゼチジン塩酸塩(66mg)とを用いて、実施例1と同様の方法で表題化合物(96mg, 61%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.22 (6H, s), 2.37 (3H, s), 3.17 (1H, m), 3.98 (3H, s), 4.10 (1H, dd,  $J=10.6, 5.9\text{ Hz}$ ), 4.28 (1H, m), 4.48 (1H, dd,  $J=10.5, 5.9\text{ Hz}$ ), 4.71 (1H, m), 6.80 (1H, dd,  $J=8.8, 0.5\text{ Hz}$ ), 7.17 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.41 (2H, dd,  $J=6.9, 1.76\text{ Hz}$ ), 7.58 (1H, dd,  $J=8.8, 2.7\text{ Hz}$ ), 8.18 (1H, d,  $J=0.5\text{ Hz}$ ).

MS (ESI)  $m/z$ : 393 ( $M+H$ ) $^+$ .

元素分析:  $C_{21}H_{24}N_6O_2$ として、

理論値: C, 64.27; H, 6.16; N, 21.41.

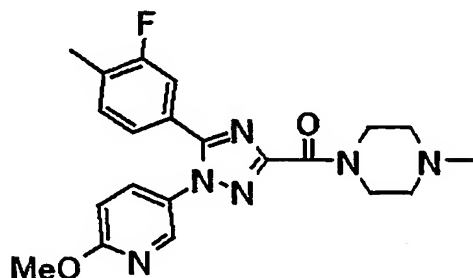
実測値: C, 63.92; H, 6.16; N, 21.21.

【0347】

【実施例40】 1-[5-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボニル]-4-メチルピペラジン

【0348】

【化96】



【0349】

参考例37の5-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸 (150 mg) と N-メチルピペラジン (61  $\mu$ l) を用いて、実施例1と同様の方法で表題化合物 (145 mg, 77%) を固体として得た。

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 2.29 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.50-2.54 (4H, br m), 3.88 (2H, m), 3.95 (2H, m), 3.99 (3H, s), 6.83 (1H, dd,  $J=8.8, 0.7$  Hz), 7.16 (1H, s), 7.16-7.24 (2H, m), 7.60 (1H, dd,  $J=8.8, 2.7$  Hz), 8.17 (1H, dd,  $J=8.8, 0.7$  Hz).

MS (ESI)  $m/z$ : 411 ( $M+H$ ) $^+$ .

元素分析:  $C_{21}H_{23}FN_6O_2$ として、

理論値: C, 61.45; H, 5.65; N, 20.48; F, 4.63.

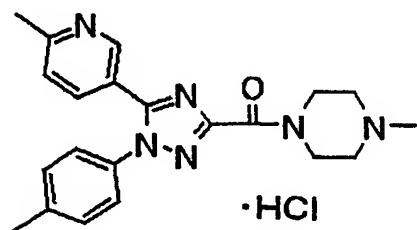
実測値: C, 61.07; H, 5.65; N, 20.16; F, 4.53.

【0350】

【実施例41】 1-[1-(4-メチルフェニル)-5-(6-メチル-3-ピリジル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボニル]-4-メチルピペラジン塩酸塩

【0351】

【化97】



【0352】

参考例28の1-(4-メチルフェニル)-5-(6-メチル-3-ピリジル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸メチルエステル (100 mg) の N-メチルピペラジン (358  $\mu$ l) 溶液を80℃で2.5時間攪拌した。空冷後、反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール)

ール)で精製し得られた油状物をジエチルエーテル(4ml)に溶解し、0℃で1規定塩酸-エタノール溶液(704 $\mu$ l)を加え10分間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し表題化合物(113mg, 79%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.39 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.79 (3H, d,  $J=9.6\text{Hz}$ ), 3.12 (2H, m), 3.36 (1H, m), 3.45 (1H, d,  $J=12.0\text{Hz}$ ), 3.51 (1H, d,  $J=12.0\text{Hz}$ ), 3.68 (1H, m), 4.61 (2H, m), 7.34-7.44 (5H, m), 7.81 (1H, dd,  $J=8.1, 2.2\text{Hz}$ ), 8.56 (1H, d,  $J=1.9\text{Hz}$ ), 11.22 (1H, br s).

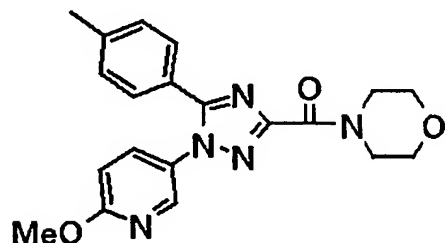
MS (ESI)  $m/z$ : 377 (M+H) $^+$ .

【0353】

【実施例42】 4-[1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(4-メチルフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボニル]モルホリン

【0354】

【化98】



【0355】

参考例26の1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(4-メチルフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸(150mg)とモルホリン(50 $\mu$ l)を用いて、実施例1と同様の方法で表題化合物(148mg, 81%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, CDCl $_3$ )  $\delta$ : 2.37 (3H, s), 3.75 (2H, t,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 3.80 (2H, t,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 3.86 (2H, d,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 3.98 (3H, s), 4.02 (2H, t,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 6.82 (1H, d,  $J=9.1\text{Hz}$ ), 7.18 (2H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.41 (2H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.59 (1H, dd,  $J=8.8, 2.7\text{Hz}$ ), 8.18 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ).

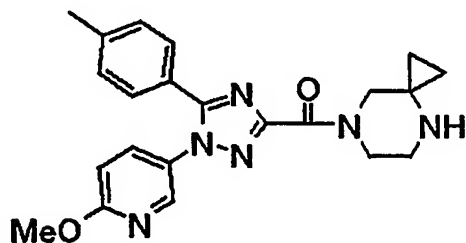
MS (ESI)  $m/z$ : 380 (M+H) $^+$ .

【0356】

【実施例43】 7-[1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(4-メチルフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボニル]-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン

【0357】

【化99】



【0358】

## 1) 表題化合物

参考例26の1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(4-メチルフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸(250mg)と参考例36の4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン塩酸塩(150mg)とを用いて、実施例1と同様の方法で表題化合物(252mg, 77%)をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.62-0.73 (4H, m), 2.37 (3H, s), 3.01-3.08 (2H, m), 3.69 and 3.75 (2H, each s), 3.82 (1H, t,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 3.92 (1H, t,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 3.98 (3H, s), 6.80 and 6.81 (1H, each d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.17 (2H, m), 7.38-7.43 (2H, m), 7.57 and 7.58 (1H, each dd,  $J=8.8, 2.7\text{Hz}$ ), 8.16 and 8.19 (1H, each d,  $J=2.7\text{Hz}$ ).

MS (ESI)  $m/z$ : 405 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

## 2) 表題化合物の塩酸塩

上記7-[1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(4-メチルフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボニル]-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン(100mg)をジエチルエーテル(4ml)に溶解し、1規定塩酸-エタノール溶液(297 $\mu$ l)を0℃で加え10分間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去後、乾燥し表題化合物の塩酸塩(70mg, 64%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 0.92 (2H, m), 1.12 (2H, m), 2.32 (3H, s), 3.22 (4H, m), 3.92 (3H, s), 4.00-4.24 (2H, m), 6.96 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.25 (2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.39 (2H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.82 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 8.27 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 405 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

元素分析:  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 1.25\text{H}_2\text{O}$ として、

理論値: C, 57.02; H, 5.98; N, 18.13; Cl, 7.65.

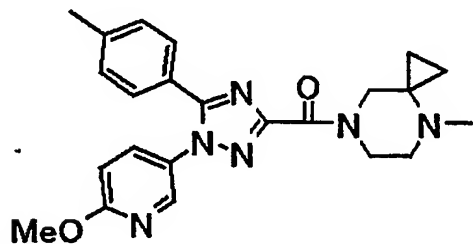
実測値: C, 57.16; H, 5.97; N, 18.13; Cl, 7.59.

【0359】

【実施例44】7-[1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(4-メチルフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボニル]-4-メチル-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン塩酸塩

【0360】

【化100】



【0361】

実施例43の7-[1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(4-メチルフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボニル]-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン(148mg)のメタノール(5ml)溶液に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(186mg)と37%ホルムアルデヒド液(246 $\mu$ l)を加え、室温で4時間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣に水と酢酸エチルを加え分液した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、濾液溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ

フィー (クロロホルム-メタノール) で精製した。得られた油状物をジエチルエーテル (2 ml) に溶解し、0℃で1規定塩酸-エタノール溶液 (200  $\mu$ l) を加え10分間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去後、乾燥して表題化合物 (54 mg, 32%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.93 (2H, m), 1.20 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.82 (3H, s), 3.29 (4H, m), 3.86 (2H, m), 3.92 (3H, s), 6.96 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.25 (2H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.38 (2H, m), 7.81 (1H, m), 8.27 (1H, s).

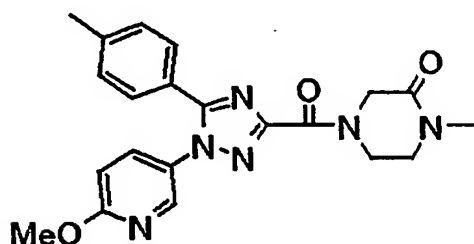
MS (ESI)  $m/z$ : 419 (M+H) $^+$ .

【0362】

【実施例45】 1-[1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(4-メチルフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボニル]-4-メチル-3-オキソピペラジン

【0363】

【化101】



【0364】

参考例26の1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(4-メチルフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸 (124 mg) と参考例32の1-メチルピペラジン-2-オン塩酸塩 (72 mg) とを用いて、実施例1と同様の方法で表題化合物 (45 mg, 28%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, CDCl $_3$ )  $\delta$ : 2.37 (3H, s), 3.01 and 3.04 (3H, each s), 3.51 (2H, m), 3.98 (3H, s), 4.08 and 4.30 (2H, each m), 4.47 and 4.71 (2H, each s), 6.82 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.18 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.36-7.41 (2H, m), 7.60 (1H, dd,  $J=8.8, 2.7$  Hz), 8.18 (1H, d,  $J=2.4$  Hz).

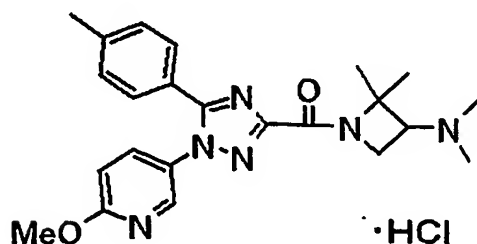
MS (ESI)  $m/z$ : 406 (M $^+$ ).

【0365】

【実施例46】 1-[1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(4-メチルフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボニル]-2,2-ジメチル-3-ジメチルアミノアゼチジン塩酸塩

【0366】

【化102】





## 【0367】

参考例 26 の 1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(4-メチルフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸 (150 mg) と参考例 35 の (2,2-ジメチルアゼチジン-3-イル) ジメチルアミン塩酸塩 (116 mg) とを用いて、実施例 33 と同様の方法で表題化合物 (190 mg, 87%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.68 (3H, s), 1.70 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.70 (3H, br s), 2.82 (3H, br s), 3.91 (3H, s), 3.99 (1H, m), 4.58 (1H, m), 4.80 (1H, t,  $J=9.7$  Hz), 6.99 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.25 (2H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.39 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.83 (1H, dd,  $J=8.8, 2.7$  Hz), 8.31 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 11.22 (1H, br s). MS (ESI)  $m/z$ : 421 ( $M+H$ ) $^+$ .

元素分析:  $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0.75\text{H}_2\text{O}$  として、

理論値: C, 58.72; H, 6.53; N, 17.86; Cl, 7.54.

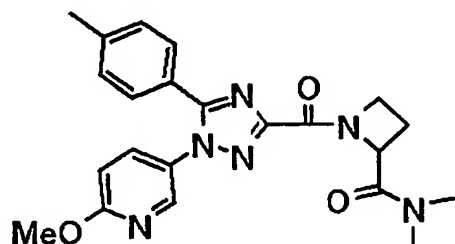
実測値: C, 58.82; H, 6.54; N, 17.80; Cl, 7.46.

## 【0368】

【実施例 47】 1-[1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(4-メチルフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボニル] アゼチジン-2-カルボン酸ジメチルアミド

## 【0369】

## 【化 103】



## 【0370】

参考例 26 の 1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(4-メチルフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸 (150 mg) と参考例 30 の アゼチジン-2-カルボン酸ジメチルアミド (95 mg) とを用いて、実施例 1 と同様の方法で表題化合物 (158 mg, 78%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.02 and 2.10 (1H, each m), 2.32 (3H, s), 2.71 (1H, m), 2.78 and 2.86 (3H, each s), 2.87 and 2.98 (3H, each s), 3.90 (3H, s), 3.96 and 4.47 (1H, each m), 4.02 (1H, m), 5.27 and 5.83 (1H, each dd,  $J=9.2, 5.3$  Hz and 9.0, 4.6 Hz), 6.97 and 6.98 (1H, each d,  $J=1.9$  Hz and 9.0 Hz), 7.24-7.39 (4H, m), 7.75 and 7.84 (1H, each dd,  $J=8.8, 2.7$  Hz and 9.1, 2.9 Hz), 8.20 and 8.28 (1H, each d,  $J=2.7$  Hz).

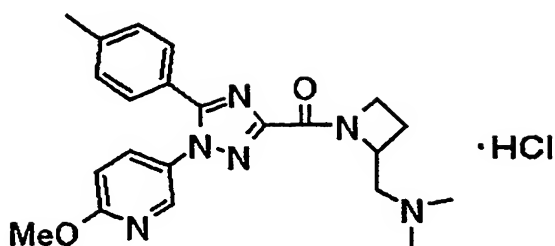
MS (ESI)  $m/z$ : 421 ( $M+H$ ) $^+$ .

## 【0371】

【実施例 48】 1-[1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(4-メチルフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボニル]-2-ジメチルアミノメチルアゼチジン塩酸塩

## 【0372】

## 【化104】



## 【0373】

参考例26の1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(4-メチルフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸(150mg)と参考例31の2-ジメチルアミノメチルアゼチジン塩酸塩(108mg)とを用いて、実施例33と同様の方法で表題化合物(181mg, 85%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.24 and 2.53 (1H, each m), 2.32 (3H, s), 2.66 (1H, m), 2.86 (6H, s), 3.40 (1H, dd,  $J=13.0, 5.6\text{Hz}$ ), 3.71 (1H, dd,  $J=13.0, 7.2\text{Hz}$ ), 3.90 (3H, s), 4.05 and 4.52 (2H, each t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 4.94 and 5.26 (1H, each t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 6.99 (1H, d,  $J=9.1\text{Hz}$ ), 7.24-7.26 (2H, m), 7.36-7.42 (2H, m), 7.83 and 7.90 (1H, each dd,  $J=8.8, 2.7\text{Hz}$ ), 8.28 and 8.31 (1H, each d,  $J=2.9$  and  $2.7\text{Hz}$ ).

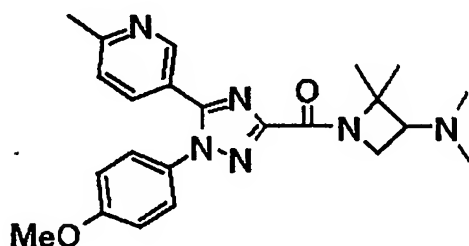
MS (ESI)  $m/z$ : 407 ( $M+H$ ) $^+$ .

## 【0374】

【実施例49】1-[1-(6-メトキシフェニル)-5-(6-メチル-3-ピリジル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボニル]-2,2-ジメチル-3-ジメチルアミノアゼチジン

## 【0375】

## 【化105】



## 【0376】

参考例29の1-(4-メトキシフェニル)-5-(6-メチル-3-ピリジル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸(40mg)と参考例35の2,2-ジメチル-3-ジメチルアミノアゼチジン塩酸塩(31mg)とを用いて、実施例1と同様の方法で表題化合物(37mg, 68%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.68 (1H, s), 1.71 (1H, s), 2.13 (6H, s), 2.56 (3H, s), 2.70 (1H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 3.85 (3H, s), 4.21 (2H, dd,  $J=9.8, 7.6\text{Hz}$ ), 4.59 (2H, dd,  $J=9.8, 7.8\text{Hz}$ ), 6.94-6.97 (2H, m), 7.15 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.26-7.30 (2H, m), 7.80 (1H, dd,  $J=8.0, 2.1\text{Hz}$ ), 8.58 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ).

MS (ESI)  $m/z$ : 421 ( $M+H$ ) $^+$ .

元素分析:  $C_{23}H_{28}N_6O_2 \cdot 0.25H_2O$ として、

理論値: C, 65.00; H, 6.76; N, 19.77.

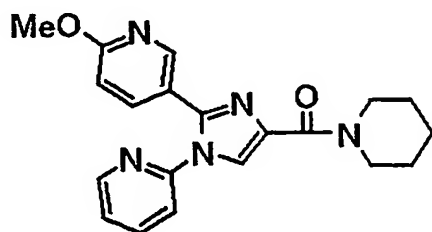
実測値: C, 65.06; H, 6.68; N, 19.72.

【0377】

【実施例50】 1-[2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-(2-ピリジル)-1H-イミダゾール-4-カルボニル]ピペリジン

【0378】

【化106】



【0379】

参考例18の2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-(2-ピリジル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸 (250 mg) とピペリジン (125  $\mu$ l) とを用いて、実施例1と同様の方法で表題化合物 (204 mg, 66.9%) を固体として得た。

$^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.55-1.75 (6H, m), 3.73 (2H, br m), 3.93 (3H, s), 4.11 (2H, br m), 6.70 (1H, dd,  $J=8.4, 0.6$  Hz), 7.16 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.36 (1H, m), 7.65 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4$  Hz), 7.79 (1H, ddd,  $J=8.1, 8.1, 1.8$  Hz), 7.90 (1H, s), 8.16 (1H, d,  $J=1.8$  Hz), 8.55 (1H, dd,  $J=3.9, 0.9$  Hz).

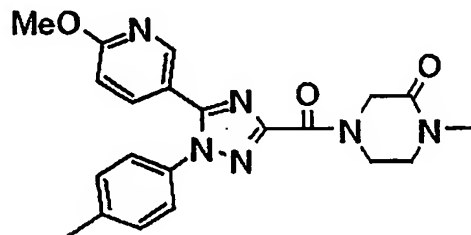
MS (FAB)  $m/z$ : 364 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

【0380】

【実施例51】 1-[5-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-(4-メチルフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボニル]-4-メチル-3-オキソピペラジン

【0381】

【化107】



【0382】

参考例27の5-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-(4-メチルフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸 (182 mg) と参考例38の1-メチル-2-オキソピペラジントリフルオロ酢酸塩 (270 mg) とを用いて、実施例1と同様の方法で表題化合物 (115 mg, 46%) を固体として得た。

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 2.43 (3H, s), 3.03 (3H, s), 3.48 (2H, t,  $J=5.49$  Hz), 3.95 (3H, s), 4.08 (1H, t,  $J=5.49$  Hz), 4.29 (1H, t,  $J=5.49$  Hz), 4.47 (1H, br), 4.71 (1H, br), 6.73 (1H, d,  $J=8.79$  Hz), 7.

2.7 (4H, m), 7.78 (1H, dd,  $J=8.79, 2.44$  Hz), 8.29 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 407 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

元素分析:  $C_{21}H_{22}N_6O_3 \cdot 0.6H_2O$ として、

理論値: C, 60.45; H, 5.60; N, 20.14.

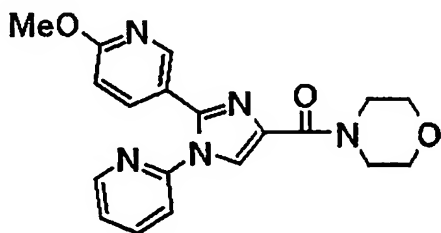
実測値: C, 60.21; H, 5.35; N, 19.93.

【0383】

【実施例52】 4-[2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-(2-ピリジル)-1H-イミダゾール-4-カルボニル] モルホリン

【0384】

【化108】



【0385】

参考例18の2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-(2-ピリジル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸 (250 mg) とモルホリン (118  $\mu$ l) とを用いて、実施例1と同様の方法で表題化合物 (215 mg, 58.9%) を固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3.70-3.90 (6H, m), 3.93 (3H, s), 4.38 (2H, br m), 6.71 (1H, dd,  $J=8.7, 0.9$  Hz), 7.16 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.37 (1H, m), 7.62 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4$  Hz), 7.80 (1H, ddd,  $J=7.8, 7.8, 1.8$  Hz), 7.99 (1H, s), 8.15 (1H, d,  $J=1.8$  Hz), 8.56 (1H, dd,  $J=5.1, 1.2$  Hz).

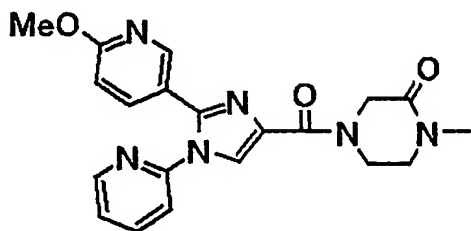
MS (FAB)  $m/z$ : 366 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

【0386】

【実施例53】 1-[2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-(2-ピリジル)-1H-イミダゾール-4-カルボニル]-4-メチル-3-オキシピペラジン

【0387】

【化109】



【0388】

参考例18の2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-(2-ピリジル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸 (270 mg) と参考例38の1-メチルピペラジン-2-オントリフルオロ酢酸塩 (228 mg) とを用いて、実施例1と同様の方法で表題化合物 (194 mg, 54.3%) を固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3.03 (3H, s), 3.49 (2H, br m), 3.93 (3H, s), 4.05 (1H, br m), 4.30-4.70

(2H, br m), 5.02 (1H, br m), 6.71 (1H, br d,  $J=8.4$  Hz), 7.16 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.39 (1H, m), 7.64 (1H, m), 7.81 (1H, ddd,  $J=8.4, 8.4, 2.1$  Hz), 8.03 (1H, s), 8.15 (1H, br m), 8.56 (1H, dd,  $J=4.8, 0.9$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$ : 393 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

元素分析:  $C_{20}H_{20}N_6O_3 \cdot 0.25H_2O$ として

理論値: C, 60.52; H, 5.21; N, 21.17.

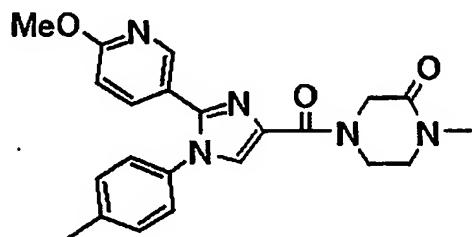
実測値: C, 60.56; H, 5.20; N, 20.93.

【0389】

【実施例54】 1-[2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-(4-メチルフェニル)-1H-イミダゾール-4-カルボニル]-4-メチル-3-オキソピペラジン

【0390】

【化110】



【0391】

参考例6の2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-(4-メチルフェニル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸 (500 mg) と参考例38の1-メチルピペラジン-2-オントリフルオロ酢酸塩 (407 mg) とを用いて、実施例1と同様の方法で表題化合物 (430 mg, 65.4%) を固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.42 (3H, s), 3.03 (3H, s), 3.50 (2H, br s), 3.91 (3H, s), 4.16 (1H, br s), 4.42 (1H, br s), 4.71 (1H, br s), 5.07 (1H, br s), 6.67 (1H, d,  $J=8.63$  Hz), 7.11-7.15 (2H, m), 7.23-7.27 (2H, m), 7.61 (1H, br s), 7.75 (1H, br s), 8.13 (1H, br s).

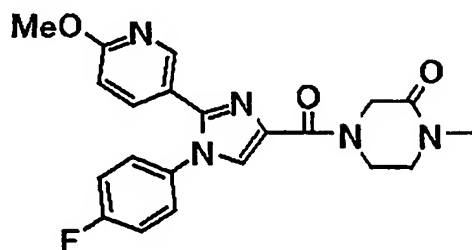
MS (FAB)  $m/z$ : 406 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

【0392】

【実施例55】 1-[1-(4-フルオロフェニル)-2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-イミダゾール-4-カルボニル]-4-メチル-3-オキソピペラジン

【0393】

【化111】



【0394】

参考例7の1-(4-フルオロフェニル)-2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸 (500 mg) と参考例38の1-メチルピペラジン

ー2-オントリフルオロ酢酸塩 (401mg) とを用いて、実施例1と同様の方法で表題化合物 (513mg, 78.3%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.03 (3H, s), 3.47–3.49 (2H, m), 3.92 (3H, s), 4.02 (1H, br s), 4.43 (1H, br s), 4.68 (1H, br s), 5.05 (1H, br s), 6.69 (1H, d,  $J=8.63\text{Hz}$ ), 7.13–7.20 (2H, m), 7.22–7.27 (2H, m), 7.70 (1H, br s), 7.75 (1H, s), 8.09 (1H, br s).

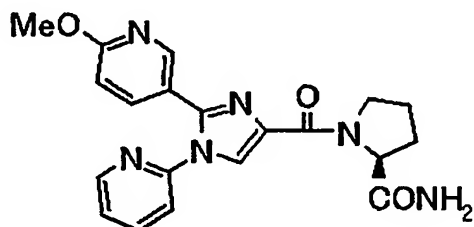
MS (FAB)  $m/z$ : 410 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

【0395】

【実施例56】 (2S)-1-[2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-(2-ピリジル)-1H-イミダゾール-4-カルボニル]ピロリジン-2-カルボキサミド

【0396】

【化112】



【0397】

参考例18の2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-(2-ピリジル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸 (350mg) とL-プロリンアミド (162mg) とを用いて、実施例1と同様の方法で表題化合物 (385mg, 83.2%) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.74 (1H, m), 1.90–2.25 (3H, m), 2.42 (1H, m), 3.77 (0.3H, m), 3.91 (0.4H, m), 3.93 (3H, br s), 4.25 (1H, m), 4.87 (0.5H, m), 5.35–5.55 (1H, m), 6.71 (1H, dd,  $J=8.7, 0.6\text{Hz}$ ), 7.15 (1H, m), 7.38 (1H, m), 7.65 (1H, m), 7.80 (1H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 8.05 (0.5H, m), 8.06 (1H, s), 8.16 (0.5H, m), 8.56 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ).

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} -73.8^\circ$  ( $c=0.24$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

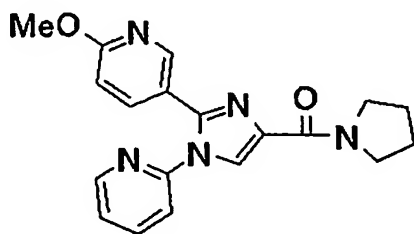
MS (FAB)  $m/z$ : 393 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

【0398】

【実施例57】 1-[2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-(2-ピリジル)-1H-イミダゾール-4-カルボニル]ピロリジン

【0399】

【化113】



【0400】

参考例 18 の 2- (6-メトキシ-3-ピリジル) -1- (2-ピリジル) -1H-イミダゾール-4-カルボン酸 (350 mg) とピロリジン (125  $\mu$ g) とを用いて、実施例 1 と同様の方法で表題化合物 (302 mg, 73.3%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.96 (4H, m), 3.69 (2H, t,  $J=6.6$  Hz), 3.93 (3H, s), 4.12 (2H, t,  $J=6.6$  Hz), 6.70 (1H, dd,  $J=8.7, 0.6$  Hz), 7.17 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.36 (1H, m), 7.66 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4$  Hz), 7.79 (1H, dt,  $J=7.8, 1.8$  Hz), 8.00 (1H, s), 8.17 (1H, d,  $J=1.8$  Hz), 8.55 (1H, m).

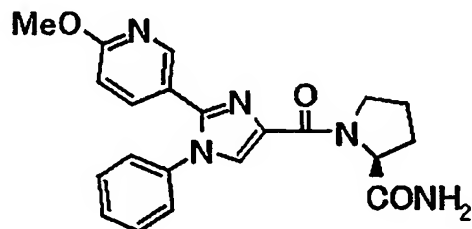
MS (FAB)  $m/z$ : 350 ( $M+H$ ) $^+$ .

【0401】

【実施例 58】 (2S) -1- [2- (6-メトキシ-3-ピリジル) -1-フェニル-1H-イミダゾール-4-カルボニル] ピロリジン-2-カルボキサミド

【0402】

【化 114】



【0403】

参考例 4 の 2- (6-メトキシ-3-ピリジル) -1-フェニル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸 (400 mg) と L-プロリンアミド (174 mg) を用いて、実施例 1 と同様の方法で表題化合物 (456 mg, 86.0%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.01 (2H, m), 2.17 (1H, m), 2.42 (1H, m), 3.77 と 3.89 (1H, each m), 3.89 と 3.91 (3H, each s), 4.30 (1H, m), 4.87 と 5.53 (1H, each m), 5.39, 5.52, 6.73 と 7.13 (2H, each br s), 6.66 (1H, d,  $J=8.63$  Hz), 7.22-7.26 (2H, m), 7.45-7.48 (3H, m), 7.59 と 7.68 (1H, each d,  $J=8.63$  Hz), 7.83 (1H, s), 8.04 と 8.17 (1H, each s).

$[\alpha]_D^{26} -94.3^\circ$  ( $c=0.2$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

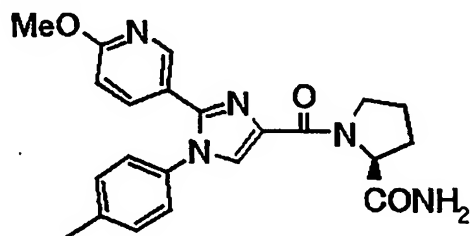
MS (FAB)  $m/z$ : 392 ( $M+H$ ) $^+$ .

【0404】

【実施例 59】 (2S) -1- [2- (6-メトキシ-3-ピリジル) -1- (4-メチルフェニル) -1H-イミダゾール-4-カルボニル] ピロリジン-2-カルボキサミド

【0405】

【化 115】



## 【0406】

参考例6の2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-(4-メチルフェニル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸(400mg)とL-プロリンアミド(162mg)を用いて、実施例1と同様の方法で表題化合物(262mg, 50.0%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.90-2.21 (3H, m), 2.35-2.42 (1H, m), 2.42 (3H, s), 3.72-3.93 (1H, m), 3.91 (3H, s), 4.25-4.33 (1H, m), 4.87と5.53 (1H, each br d,  $J=7.16\text{Hz}$ ), 5.39と6.75 (1H, each br s), 6.67 (1H, br d,  $J=8.44\text{Hz}$ ), 7.11-7.15 (2H, m), 7.23-7.26 (2H, m), 7.63と7.72 (1H, each br d,  $J=8.44\text{Hz}$ ), 7.80 (1H, s), 8.04と8.17 (1H, each s).

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} -36.5^\circ$  ( $c=0.2$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

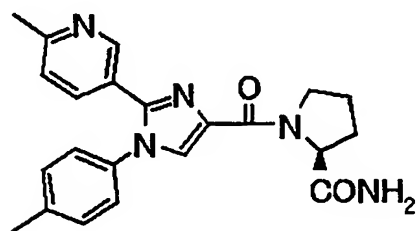
MS (FAB)  $m/z$ : 406 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

## 【0407】

【実施例60】 (2S)-1-[1-(4-メチルフェニル)-2-(6-メチル-3-ピリジル)-1H-イミダゾール-4-カルボニル]ピロリジン-2-カルボキサミド

## 【0408】

## 【化116】



## 【0409】

参考例11の1-(4-メチルフェニル)-2-(6-メチル-3-ピリジル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸(400mg)とL-プロリンアミド(171mg)とを用いて、実施例1と同様の方法で表題化合物(312mg, 62.1%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.90-2.21 (3H, m), 2.35-2.42 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.53 (3H, s), 3.71-3.88 (1H, m), 4.20-4.32 (1H, m), 4.87と5.53 (1H, each br d,  $J=7.16\text{Hz}$ ), 5.34と6.65 (1H, br s), 7.10-7.14 (2H, m), 7.23-7.27 (2H, m), 7.65と7.80 (1H, each br d,  $J=8.63\text{Hz}$ ), 7.82 (1H, s), 7.95 (1H, s), 8.28と8.45 (1H, each s).

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} -50.8^\circ$  ( $c=0.2$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

MS (FAB)  $m/z$ : 390 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

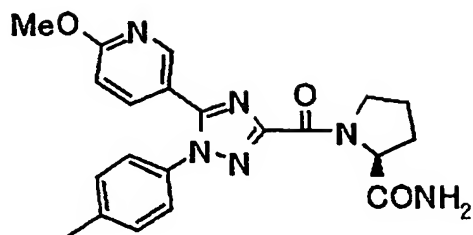
## 【0410】

【実施例61】 (2S)-1-[5-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-(4-メチルフェニル)-1,2,4-トリアゾール-3-カルボニル]ピロリジン-2-カルボキサミド

## 【0411】



## 【化117】



## 【0412】

参考例27の5-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-(4-メチルフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸(248mg)とL-プロリンアミド(135mg)を用いて、実施例33と同様の方法で表題化合物(187mg, 57%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.88-2.57 (4H, m), 2.42 (3H x 1/5, s), 2.43 (3H x 4/5, s), 3.83-3.95 (2H x 1/5, m), 3.94 (3H, s), 4.10-4.15 (2H x 4/5, m), 4.92-4.96 (1H x 4/5, m), 5.21-5.25 (1H x 1/5, m), 5.31-5.42 (2H x 4/5, m), 6.25-6.33 (2H x 1/5, m), 6.73 (1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.23-7.35 (4H, m), 7.79 (1H, dd,  $J=2.4, 8.7\text{Hz}$ ), 8.26 (1H x 1/5, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 8.30 (1H x 4/5, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ).

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} -8.5^\circ$  ( $c=0.5$ , MeOH).

MS (ESI)  $m/z$ : 407 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

元素分析:  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_3 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ として

理論値: C, 61.38; H, 5.52; N, 20.45.

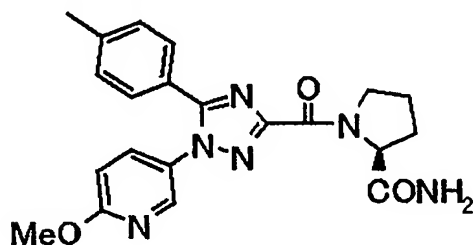
実測値: C, 61.23; H, 5.25; N, 20.39.

## 【0413】

【実施例62】 (2S)-1-[1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(4-メチルフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボニル]ピロリジン-2-カルボキサミド

## 【0414】

## 【化118】



## 【0415】

参考例26の1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(4-メチルフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸(248mg)とL-プロリンアミド(137mg)を用いて、実施例33と同様の方法で表題化合物(172mg, 53%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.89-2.25 (3H x 4/5 + 4H x 1/5, m), 2.38 (3H, s), 2.31-2.57 (1H x 4/5, m), 3.82-3.96 (2H x 1/5, m), 3.98 (3H x 1/5, s), 3.99 (3H x 4/5, s), 4.10-4.15 (2H x 4/5, m), 4.92-4.96 (1

$H \times 4/5$ , m), 5.22-5.27 (1H  $\times$  1/5, m), 5.31-5.42 (2H  $\times$  4/5, m), 6.32-6.38 (2H  $\times$  1/5, m), 6.80-6.84 (1H, m), 7.16-7.20 (2H, m), 7.39-7.44 (2H, m), 7.50-7.62 (1H, m), 8.16 (1H  $\times$  1/5, d,  $J=2.7$  Hz), 8.19 (1H  $\times$  4/5, d,  $J=2.7$  Hz).

$[\alpha]_D^{25} -18.1^\circ$  ( $c=0.5$ , MeOH).

MS (ESI)  $m/z$ : 407 (M+H)<sup>+</sup>.

元素分析:  $C_{21}H_{22}N_6O_3 \cdot 0.5H_2O$ として

理論値: C, 60.71; H, 5.58; N, 20.23.

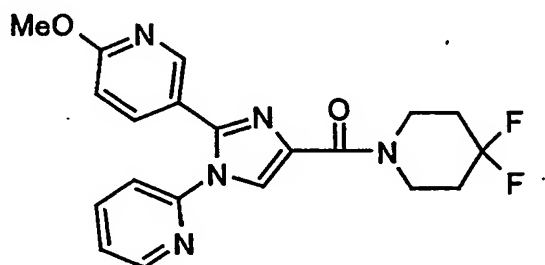
実測値: C, 60.45; H, 5.35; N, 20.05.

【0416】

【実施例63】 1-[2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-(2-ピリジル)-1H-イミダゾール-4-カルボニル]-4,4-ジフルオロピペリジン

【0417】

【化119】



【0418】

参考例18の2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-(2-ピリジル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸 (296 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (54 mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (288 mg)、及び参考例40の4,4-ジフルオロピペリジン塩酸塩 (173 mg)の塩化メチレン (30 ml)溶液に、トリエチルアミン (697  $\mu$ l)を加え室温で3日間攪拌した。反応液に水とクロロホルムを加えて分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル)で精製し表題化合物 (226 mg, 57%)を固体として得た。

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.63 (4H, s), 2.08-2.11 (4H, m), 3.94 (3H, s), 6.71 (1H, dd,  $J=8.5, 0.7$  Hz), 7.16 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.37-7.39 (1H, m), 7.62 (1H, dd,  $J=8.7, 2.6$  Hz), 7.80 (1H, td,  $J=7.8, 2.0$  Hz), 8.00 (1H, s), 8.17 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.56-8.57 (1H, m).

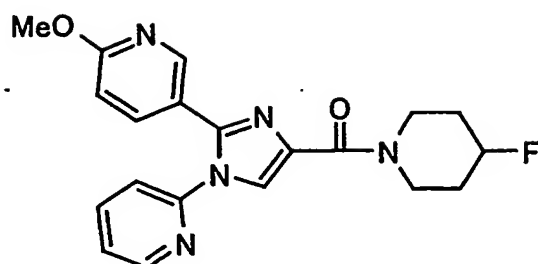
MS (ESI)  $m/z$ : 400 (M+H)<sup>+</sup>.

【0419】

【実施例64】 1-[2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-(2-ピリジル)-1H-イミダゾール-4-カルボニル]-4-フルオロピペリジン

【0420】

## 【化120】



## 【0421】

実施例18の2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-(2-ピリジル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸(296mg)と参考例41の4-フルオロピペリジン塩酸塩(139mg)とを用いて、実施例64と同様の方法で表題化合物(203mg, 53%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.60 (2H, br s), 1.92-2.06 (4H, m), 3.74-4.45 (2H, m), 3.93 (3H, s), 4.85-4.99 (1H, m), 6.70 (1H, dd,  $J=8.7, 0.6\text{ Hz}$ ), 7.16 (1H, dd,  $J=8.1, 1.0\text{ Hz}$ ), 7.37 (1H, ddd,  $J=7.6, 4.9, 1.0\text{ Hz}$ ), 7.63 (1H, dd,  $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.79 (1H, td,  $J=7.8, 1.9\text{ Hz}$ ), 7.96 (1H, s), 8.17 (1H, t,  $J=1.2\text{ Hz}$ ), 8.56 (1H, dt,  $J=4.9, 0.9\text{ Hz}$ ).

MS (ESI)  $m/z$ : 382 ( $M+H$ ) $^+$ .

元素分析:  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{FN}_5\text{O}_2$ として

理論値: C, 62.98; H, 5.29; N, 18.36.

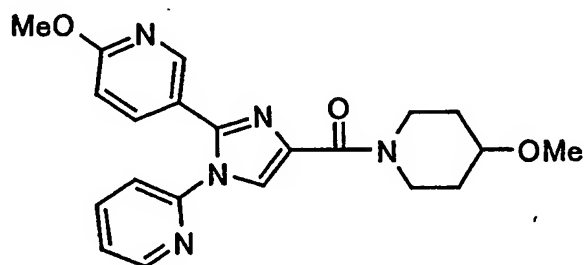
実測値: C, 63.02; H, 5.11; N, 18.18.

## 【0422】

【実施例65】 1-[2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-(2-ピリジル)-1H-イミダゾール-4-カルボニル]-4-メトキシピペリジン

## 【0423】

## 【化121】



## 【0424】

参考例18の2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-(2-ピリジル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸(296mg)と参考例39の4-メトキシピペリジン塩酸塩(152mg)とを用いて、実施例64と同様の方法で表題化合物(217mg, 55%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.59 (1H, s), 1.68 (2H, tt,  $J=13.1, 4.2\text{ Hz}$ ), 1.99 (2H, dt,  $J=21.9, 7.5\text{ Hz}$ ), 3.39 (3H, s), 3.47-3.53 (1H, m), 3.91 (3H, s), 4.88-4.60 (3H, m), 6.70 (1H, t,  $J=4.6\text{ Hz}$ ), 7.16 (1H, dd,  $J=8.1, 1.0\text{ Hz}$ ), 7.36 (1H, ddd,  $J=7.6, 4.9$

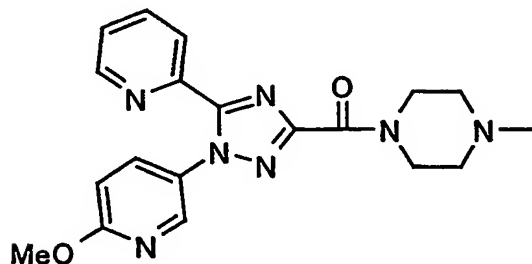
, 1.0 Hz), 7.64 (1H, dt, J=8.7, 1.2 Hz), 7.79 (1H, td, J=7.8, 1.9 Hz), 7.93 (1H, d, J=1.0 Hz), 8.17 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.55 (1H, dt, J=4.9, 0.9 Hz).  
MS (ESI) m/z: 394 (M+H)<sup>+</sup>.

## 【0425】

【実施例66】 1-[1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボニル]-4-メチルピペリジン

## 【0426】

## 【化122】



## 【0427】

参考例42の1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸 (297mg) とN-メチルピペラジン (133μl) とを用いて、実施例1と同様の方法で表題化合物 (151mg, 46%) を固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.34 (3H, s), 2.50 (4H, dt, J=19.6, 5.1 Hz), 3.89 (2H, t, J=5.1 Hz), 3.95 (2H, t, J=5.0 Hz), 3.99 (3H, s), 6.81 (1H, dd, J=8.8, 0.7 Hz), 7.32 (1H, ddd, J=7.7, 4.8, 1.2 Hz), 7.69 (1H, dd, J=8.8, 2.9 Hz), 7.82 (1H, td, J=7.8, 1.9 Hz), 8.16 (1H, dt, J=7.9, 1.0 Hz), 8.22 (1H, dd, J=2.7, 0.5 Hz), 8.44 (1H, dq, J=4.8, 0.9 Hz).

元素分析: C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>として

理論値: C, 60.15; H, 5.58; N, 25.84.

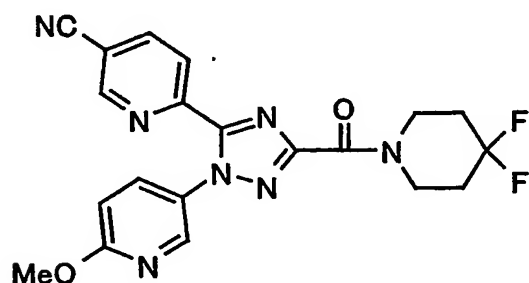
実測値: C, 60.13; H, 5.50; N, 25.69.

## 【0428】

【実施例67】 1-[5-(5-シアノ-2-ピリジル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボニル]-4,4-ジフルオロピペリジン

## 【0429】

## 【化123】



## 【0430】

参考例44の5-(5-シアノ-2-ピリジル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)

) -1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸 (194 mg) と参考例40の4, 4-ジフルオロピペリジン塩酸塩 (89 mg) とを用いて、実施例1と同様の方法で表題化合物 (63 mg, 25%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.17-2.08 (4H, m), 3.96-4.07 (7H, m), 6.85 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.66 (1H, dd,  $J=8.8, 2.7\text{ Hz}$ ), 8.11 (1H, dd,  $J=8.2, 2.1\text{ Hz}$ ), 8.21 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ ), 8.39 (1H, dd,  $J=8.2, 0.9\text{ Hz}$ ), 8.67 (1H, q,  $J=1.0\text{ Hz}$ ).

元素分析:  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_7\text{O}_2$  として

理論値: C, 56.47; H, 4.03; N, 23.05.

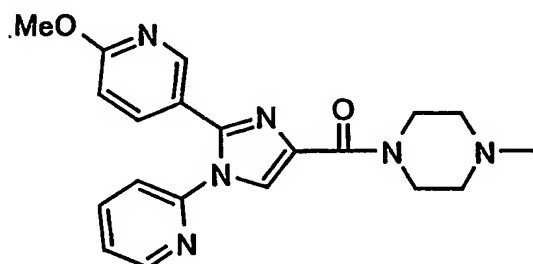
実測値: C, 56.58; H, 4.17; N, 23.15.

#### 【0431】

【実施例68】 1-[2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-(2-ピリジル)-1H-イミダゾール-4-カルボニル]-4-メチルピペラジン

#### 【0432】

#### 【化124】



#### 【0433】

参考例18の2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1-(2-ピリジル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸 (300 mg) とN-メチルピペラジン (134  $\mu\text{l}$ ) とを用いて、実施例1と同様の方法で表題化合物 (235 mg, 61.5%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.34 (3H, s), 2.48-2.52 (4H, m), 3.75-3.88 (2H, m), 3.93 (3H, s), 4.25-4.42 (2H, m), 6.71 (1H, d,  $J=0.73\text{ Hz}$ ), 7.15 (1H, d,  $J=8.07\text{ Hz}$ ), 7.34-7.39 (1H, m), 7.63 (1H, dd,  $J=8.63, 2.39\text{ Hz}$ ), 7.96 (1H, s), 8.16 (1H, d,  $J=1.65\text{ Hz}$ ), 8.55 (1H, d,  $J=4.96, 1.10\text{ Hz}$ ).

MS (FAB)  $m/z$ : 379 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

#### 【0434】

#### 【試験例1】 血小板凝集抑制作用

血液凝固阻止剤として1/10容の3.13%クエン酸ナトリウムを用いてヒト血液を採取し、180 gで10分間遠心して多血小板血漿 (PRP) を分離した。上層のPRPを分取後、下層を1600 gで10分間遠心して上層の乏血小板血漿 (PRP) を分取した。PRP 200  $\mu\text{l}$  に実施例化合物の溶液 1  $\mu\text{l}$  を加えて37°Cで2分間静置後、コラーゲン 2  $\mu\text{l}$  を添加して血小板凝集を誘起した。血小板凝集率はPAM-12C (SSRエンジニアリング) を用いて測定した。PRPの光透過率を100%凝集値とし、実施例化合物の各濃度における凝集率を求め、 $\text{IC}_{50}$  値を算出した。結果を表1に示す。

#### 【0435】

#### 【試験例2】 シクロオキシゲナーゼ-1 (COX-1) およびシクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) 阻害作用

実施例化合物のCOX-1およびCOX-2阻害活性の測定には、Cayman Ch

emical CompanyのCOX阻害薬スクリーニングアッセイキット（カタログ番号560101, 560121）を用いた。

測定前に反応緩衝液、ヘム、アラキドン酸、 $\text{SnCl}_2$ 、EIA緩衝液、洗浄緩衝液、プロスタグランジン（PG）スクリーニングEIA標準液、PGスクリーニングアセチルコリンエステラーゼ（AChE）、トレーサー（発色酵素HRPコンジュゲート）、PGスクリーニングEIA抗血清を用意した。

（1）COX-1またはCOX-2によるPGF<sub>2</sub>αの産生

実施例化合物（50 μM）およびCOX-1またはCOX-2を含む反応液を37℃で10分間静置後、アラキドン酸10 μlを加えて37℃で2分間静置した。反応後に1N-塩酸50 μlを加えて反応を停止した後、 $\text{SnCl}_2$ 溶液100 μlを加えて5分間室温で静置した。

（2）ELISAによるPGF<sub>2</sub>αの定量

マウス抗ウサギIgGでコーティングした96穴（ウェル）プレートの各ウェルに抗血清（ウサギ抗PGF<sub>2</sub>α抗体）50 μlを加えた後、上記のPGF<sub>2</sub>α産生反応液を2000倍に希釈した溶液50 μl、AChEトレーサー50 μlを順次加えて室温で18時間静置した。洗浄緩衝液で各ウェルを5回洗浄して過剰のAChEトレーサーを除去後、エルマン（E11man）試薬200 μlを添加した。60分間暗室に静置した後、405 nmで吸光度を測定した。

（3）実施例化合物の阻害活性の算出

PGスクリーニングEIA標準液を用いて標準曲線を作成し、上記の吸光度からPGF<sub>2</sub>αの産生量を求めた。実施例化合物50 μMにおけるCOX-1またはCOX-2の阻害率を算出した。結果を表1に示す。

なお、阻害率の算出においては、実施例化合物を含まない反応液を用いて得たPGF<sub>2</sub>αの産生量を100%とした。

【0436】

【表1】

化合物	コラーゲン誘発血小板凝集抑制作用 IC <sub>50</sub> (μM)	50 μMにおける COX-1 阻害 作用(阻害%)	50 μMにおける COX-2 阻害作 用(阻害%)
6	0.33	28.4	23.4
25	0.71	3.1	-8.7
37	0.27	-3.2	-0.8
38	0.32	3.5	10.7
32	0.41	5.6	-2.2
63	0.02	3.4	7.5
64	0.06	-1.4	4.5
65	0.12	ND	ND
66	0.7	ND	ND
67	0.22	ND	ND

ND: Not Determined

【0437】

表1から明らかなように、本発明の化合物（I）、それらの塩もしくは溶媒和物、またはその塩の溶媒和物は、強力な血小板凝集抑制作用を有し、かつCOX-1およびCOX-2阻害作用を示さなかった。

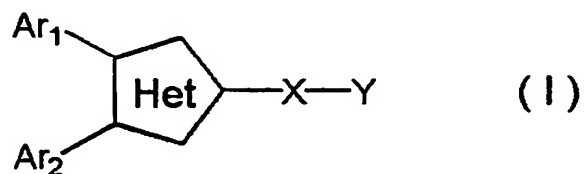
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 COX-1 及び COX-2 を阻害することのない強力な血小板凝集抑制剤の提供。

【解決手段】 一般式 (I)

【化 1】



で表される化合物、その塩、もしくはそれらの溶媒和物、これらからなる医薬、これらを含む虚血性疾患の予防および/または治療剤、並びにこれらを含む血小板凝集抑制剤。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2004-042859
受付番号	50400268780
書類名	特許願
担当官	塩原 啓三 2404
作成日	平成16年 3月29日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成16年 2月19日



認定・付加情報

特許出願の番号	特願2004-042859
受付番号	20400380055
書類名	手続補正書
担当官	塩原 啓三 2404
作成日	平成16年 3月29日

<認定情報・付加情報>

【提出された物件の記事】

【提出物件名】	委任状（代理権を証明する書面）	1
---------	-----------------	---

特願 2004-042859

ページ: 1/E

出願人履歴情報

識別番号

[000002831]

1. 変更年月日

1990年 8月28日

[変更理由]

新規登録

住所

東京都中央区日本橋3丁目14番10号

氏名

第一製薬株式会社